**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levemir 100 U/ml, soluzione iniettabile in cartuccia

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml contiene 100 U di insulina detemir (prodotta da Saccharomyces cerevisiae con la tecnologia del DNA ricombinante).
1 cartuccia contiene 3 ml equivalenti a 300 U.

Una unità di insulina detemir contiene 0,142 mg di insulina detemir anidra senza aggiunta di sale. Una unità (U) di insulina detemir equivale ad una UI di insulina umana.

Per gli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in cartuccia. Penfill
Levemir è una soluzione limpida, incolore, neutra.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia del diabete mellito.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Levemir è un analogo dell'insulina ad azione prolungata, usato come insulina basale in combinazione con insulina ad azione breve o rapida somministrata in concomitanza dei pasti.

Dosaggio
Il dosaggio di Levemir deve essere determinato individualmente.

Levemir deve essere somministrato una o due volte al giorno in accordo con le necessità del paziente.

Nei casi in cui sono necessarie due dosi giornaliere per ottimizzare il controllo della glicemia, la dose serale può essere somministrata la sera o prima di andare a letto.

Trasferimento da altre insuline
Il trasferimento a Levemir da altre insuline ad azione intermedia o prolungata può richiedere aggiustamenti del dosaggio e dei tempi di somministrazione (vedere sezione 4.4).

Analogamente alle altre insuline, si raccomanda un monitoraggio costante della glicemia durante il periodo di transizione e nelle prime settimane seguenti.

Eventuali trattamenti ipoglicemizzanti concomitanti possono necessitare di un aggiustamento posologico (dosaggio e tempi di somministrazione di altre insuline ad azione breve).

Come per le altre insuline, nel caso di pazienti anziani o di pazienti con un'insufficienza renale o epatica si consiglia di intensificare il monitoraggio della glicemia e di aggiustare il dosaggio dell'insulina detemir individualmente.

L'efficacia e la sicurezza di Levemir nei bambini e negli adolescenti non sono state studiate.

Un aggiustamento posologico può rendersi necessario anche quando i pazienti aumentano l'attività fisica, modificano la dieta abituale o nel corso di una malattia concomitante.

Somministrazione

Somministrazione sottocutanea.

Somministrare Levemir per via sottocutanea tramite iniezione nella coscia, nella parete addominale o nella parte superiore del braccio. Come con le insuline umane, il grado e il livello di assorbimento dell'insulina detemir possono essere superiori nei casi di somministrazione sottocutanea nella parete addominale o nella regione deltoidea rispetto alla somministrazione nella coscia. Alternare quindi i siti di iniezione entro la stessa area.

Alla confezione di Levemir Penfill è accluso un foglio illustrativo con dettagliate istruzioni per l'uso.

Levemir Penfill è stato progettato per essere usato con i dispositivi per la somministrazione di insulina Novo Nordisk e gli aghi NovoFine. Seguire le dettagliate istruzioni che accompagnano il dispositivo di somministrazione.

## 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo insulina detemir o a uno qualsiasi degli eccipienti.

## 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Una posologia inadeguata o l'interruzione del trattamento, specialmente nel diabete tipo 1, possono portare a iperglicemia e a chetoacidosi diabetica. I primi sintomi dell'iperglicemia in genere compaiono gradualmente nell'arco di alcune ore o giorni. Questi includono sete, poliuria, nausea, vomito, sonnolenza, pelle secca ed arrossata, xerostomia, perdita di appetito ed alito acetonemico. Nei diabetici di tipo 1, le iperglicemie non trattate possono condurre a chetoacidosi diabetica, evento potenzialmente letale.

Una dose elevata di insulina rispetto alle esigenze del paziente può indurre ipoglicemia (vedere sezione 4.8 e 4.9).

La mancata assunzione di un pasto o un esercizio fisico faticoso e non programmato può indurre ipoglicemia.

I pazienti che hanno avuto un sensibile miglioramento nel controllo della glicemia, ad es. grazie ad una terapia insulinica intensificata, devono essere informati che possono andare incontro ad una modifica dei comuni sintomi iniziali della ipoglicemia. I comuni sintomi iniziali possono non comparire nei pazienti con diabete di lunga data.

L'insorgenza di malattie concomitanti, in modo particolare di infezioni e stati febbrili, di solito aumenta il fabbisogno insulinico del paziente.

Il trasferimento di un paziente ad un altro tipo o marca di insulina deve essere effettuato sotto stretto controllo medico. Le modifiche di concentrazione, marca (produttore), tipo, origine (animale, umana, analogo dell'insulina umana) e/o metodo di produzione (da DNA ricombinante o insulina di origine animale) possono rendere necessario un aggiustamento posologico. I pazienti che assumono Levemir possono necessitare di una modifica del dosaggio rispetto a quello relativo all'insulina usata di solito. Se è necessario un aggiustamento posologico questo si può effettuare sin dalla prima somministrazione o nel corso di settimane o mesi.

Non somministrare Levemir per via endovenosa. Vi è il rischio di indurre un evento ipoglicemico grave.

Evitare la somministrazione intramuscolare.

Se Levemir è miscelato ad altre preparazioni di insulina, il profilo di azione di uno o di entrambi i singoli componenti può variare. Miscelando Levemir con un analogo dell'insulina ad azione rapida, come l'insulina aspart, si ottiene un profilo d'azione con un effetto massimo ritardato e più basso rispetto a quello di iniezioni separate. Quindi, occorre evitare la miscelazione di Levemir con insulina ad azione rapida.

Sono disponibili dati limitati riguardanti pazienti con grave ipoalbuminemia. Si raccomanda di sottoporre questi pazienti a un monitoraggio attento.

Non usare Levemir nei microinfusori di insulina.

Levemir contiene metacresolo, che può indurre reazioni allergiche.

## 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Numerosi farmaci interagiscono con il metabolismo del glucosio.

Le seguenti sostanze possono ridurre il fabbisogno insulinico:

Farmaci ipoglicemizzanti orali, inibitori delle monoaminossidasi (IMAO), agenti beta-bloccanti non selettivi, inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE), salicilati e alcool.

Le seguenti sostanze possono aumentare il fabbisogno insulinico:

Tiazidi, glucocorticoidi, ormoni tiroidei e beta-simpaticomimetici, ormone della crescita e danazolo.

Gli agenti beta-bloccanti possono mascherare i sintomi dell'ipoglicemia e ritardare la ripresa da un evento ipoglicemico.

L'octreotide/lanreotide può sia aumentare sia ridurre il fabbisogno insulinico.

L'alcool può intensificare e prolungare gli effetti ipoglicemici dell'insulina.

## 4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza
Per l'insulina detemir non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte.

Studi sulla riproduzione animale non hanno rivelato alcuna differenza tra l'insulina detemir e l'insulina umana relativamente all'embriotossicità e alla teratogenicità. È necessario essere prudenti nel prescrivere il medicinale a donne in stato di gravidanza.

In generale, si raccomanda un controllo intensificato della glicemia ed il monitoraggio delle donne affette da diabete sia durante la pianificazione della gravidanza che durante la gravidanza stessa. Il fabbisogno di insulina solitamente diminuisce nel corso del primo trimestre ed aumenta nel secondo e terzo trimestre di gravidanza. Dopo il parto, il fabbisogno insulinico torna rapidamente ai valori precedenti la gravidanza.

Allattamento
Non sono state effettuate sperimentazioni cliniche sull'uso dell'insulina detemir durante l'allattamento. L'agente deve essere somministrato con cautela durante l'allattamento. Durante l'allattamento, può essere necessario apportare aggiustamenti nella dose di insulina e nella dieta della paziente.

## 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La capacità di concentrazione e di reazione del paziente possono ridursi a seguito di ipoglicemia. Questo fatto può costituire un rischio in situazioni in cui tali capacità sono di particolare importanza (ad esempio quando si guida un autoveicolo o si utilizzano macchinari).

I pazienti devono essere informati sulla necessità di prendere precauzioni per evitare la comparsa di un episodio ipoglicemico mentre stanno guidando. Ciò è particolarmente importante in coloro i quali hanno una ridotta o assente consapevolezza dei sintomi premonitori dell'ipoglicemia o hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In queste circostanze dovrebbe essere sconsigliata la guida.

## 4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse osservate in pazienti in terapia con Levemir sono soprattutto dose-dipendenti e riconducibili all'effetto farmacologico dell'insulina. Un effetto indesiderato comune è l'ipoglicemia, che può manifestarsi se la dose di insulina è elevata rispetto al fabbisogno del paziente. Le indagini cliniche hanno rivelato che un'ipoglicemia grave, definita come ipoglicemia che richieda l'intervento di altre persone, si manifesta nel 6% circa dei pazienti trattati con Levemir. L'ipoglicemia grave può indurre perdita della coscienza e/o convulsioni e causare un danno cerebrale temporaneo o permanente, fino al decesso.

Reazioni intorno al sito di iniezione si osservano comunemente durante la somministrazione di Levemir, e precisamente nel 2% dei pazienti. Tali reazioni, che comprendono arrossamento, gonfiore o prurito intorno al sito di iniezione, di solito sono transitorie e normalmente scompaiono proseguendo il trattamento.

La percentuale complessiva di pazienti trattati che potrebbero manifestare reazioni avverse al farmaco è stimata intorno al 12%.

La frequenza delle reazioni avverse osservate nelle sperimentazioni cliniche che, per giudizio unanime, siano da considerarsi correlate a Levemir, è riportata sotto.

<u>Disturbi del metabolismo e nutrizione</u>

| | |
|---|---|
| Comuni (>1/100, <1/10) | Ipoglicemia<br>In genere, i sintomi dell'ipoglicemia si manifestano all'improvviso. Possono comprendere: sudorazione fredda; pelle fredda e pallida; affaticamento; nervosismo o tremore; ansia; stanchezza e debolezza inusuali; confusione; difficoltà di concentrazione; sonnolenza; fame; disturbi visivi; cefalea; nausea; palpitazioni. L'ipoglicemia grave può indurre perdita della coscienza e/o convulsioni e causare un danno cerebrale (temporaneo o permanente) fino al decesso. |

<u>Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione</u>

| | |
|---|---|
| Comuni (>1/100, <1/10) | Reazioni nel sito di iniezione<br>Durante il trattamento con insulina possono verificarsi reazioni intorno al sito di iniezione (arrossamento, gonfiore e prurito). Queste reazioni di solito sono transitorie e normalmente scompaiono proseguendo il trattamento. |
| Non comuni (>1/1,000, <1/100) | Lipodistrofia<br>La lipodistrofia si può verificare nel sito di |

| | |
|---|---|
| | iniezione per non aver cambiato il sito di iniezione entro la stessa area.<br>Edema<br>All'inizio della terapia con insulina può verificarsi edema. Questo sintomo è in genere a carattere transitorio. |
| Disturbi del sistema immunitario | |
| Non comuni (>1/1,000, <1/100) | Reazioni allergiche, orticaria, rash ed eruzioni cutanee<br>Questi sintomi possono essere riconducibili a un'ipersensibilità generalizzata Altri segni di ipersensibilità generalizzata sono: prurito, sudorazione, disturbi gastrointestinali, edema angioneurotico, difficoltà nella respirazione, palpitazioni e ipotensione. Le reazioni di ipersensibilità generalizzata sono potenzialmente a rischio di vita. |
| Disturbi oculari | |
| Non comuni (>1/1,000, <1/100) | Anomalie di rifrazione<br>All'inizio della terapia con insulina possono verificarsi anomalie di rifrazione. Questo sintomo è in genere a carattere transitorio.<br>Retinopatia diabetica<br>Il miglioramento a lungo termine del controllo della glicemia riduce il rischio di progressione della retinopatia diabetica. Tuttavia, l'intensificazione della terapia con insulina, accompagnata da un brusco miglioramento del controllo della glicemia, può essere associata a un temporaneo aggravamento della retinopatia diabetica. |
| Disordini del sistema nervoso | |
| Rari (> 1/10.000, <1/1.000) | Neuropatia periferica<br>Un rapido miglioramento del controllo della glicemia può essere associata a una condizione di "neuropatia acuta dolorosa", solitamente reversibile. |

**4.9 Sovradosaggio**

Non è possibile definire uno specifico livello di sovradosaggio dell'insulina. Tuttavia l'ipoglicemia si può sviluppare in fasi sequenziali se vengono somministrate dosi troppo elevate relativamente al fabbisogno insulinico del paziente:

- Gli episodi ipoglicemici lievi possono essere trattati con la somministrazione orale di glucosio o di prodotti contenenti zucchero. Pertanto si raccomanda ai pazienti diabetici di portare sempre con sé prodotti contenenti zucchero.

- Gli episodi ipoglicemici gravi, quando il paziente ha perso conoscenza, possono essere trattati con glucagone (0,5 a 1 mg) somministrato per via intramuscolare o sottocutanea da una persona che ha ricevuto una istruzione appropriata oppure con glucosio endovena somministrato da personale medico. Il glucosio deve essere somministrato anche endovena nel caso in cui il paziente non abbia risposto entro 10-15 minuti alla somministrazione di glucagone. Una volta

recuperato lo stato di coscienza si consiglia la somministrazione di carboidrati per bocca al fine di prevenire una ricaduta.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agente antidiabetico. Insulina ed analoghi ad azione rapida. Codice ATC: A10AE [*proposto:* in corso di approvazione].
L'insulina detemir è un analogo solubile dell'insulina basale ad azione prolungata.

Statisticamente, il profilo del tempo di azione dell'insulina detemir presenta una variabilità significativamente minore rispetto all'insulina NPH, come risulta dai coefficienti di variazione (CV) in uno stesso soggetto dell'effetto farmacodinamico totale e massimo (Tabella 1).

**Tabella 1. Variabilità in uno stesso soggetto del profilo del tempo di azione di insulina detemir e insulina NPH**

| Endpoint farmacodinamico | Insulina detemir - CV (%) | Insulina NPH - CV (%) |
|---|---|---|
| $AUC_{GIR,0-24h}$* | 27 | 68 |
| $GIR_{max}$** | 23 | 46 |

*Area sotto la curva
**Velocità infusione glucosio valore p <0,001 per tutte le comparazioni con insulina detemir

L'azione prolungata dell'insulina detemir è mediata dalla spiccata aggregazione delle molecole di insulina detemir nel sito di iniezione e dal legame all'albumina attraverso la catena laterale di acido grasso. L'insulina detemir si distribuisce più lentamente ai tessuti periferici target rispetto all'insulina NPH. L'insieme di questi due meccanismi di protrazione garantisce un assorbimento e un profilo di azione dell'insulina detemir più riproducibili rispetto all'insulina NPH.

L'effetto ipoglicemizzante dell'insulina detemir è dovuto alla captazione facilitata del glucosio conseguente al legame dell'insulina con i recettori localizzati sulle cellule muscolari e adipose e la contemporanea inibizione della fuoriuscita del glucosio dal fegato.

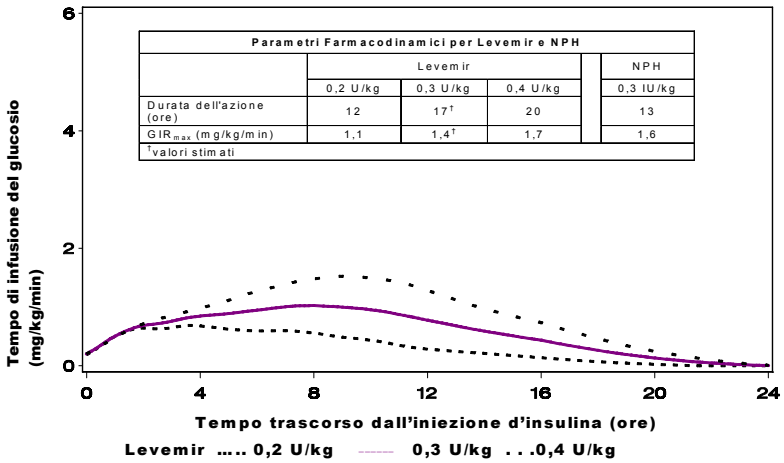



**Figura 1: Profili d'azione del Levemir in pazienti con diabete tipo 1.**

La durata di azione massima è di 24 ore, in relazione al dosaggio. È possibile eseguire una o due somministrazioni giornaliere. Se si eseguono due somministrazioni giornaliere, si raggiungerà lo steady state dopo la somministrazione di 2-3 dosi. Per le dosi comprese tra 0,2 e 0,4 U/kg, Levemir esercita oltre il 50% del suo effetto massimo tra 3-4 ore e circa 14 ore dopo la somministrazione della dose.

Dopo somministrazione sottocutanea (effetto massimo, durata di azione, effetto totale) è stata osservata una proporzionalità tra il dosaggio e la risposta farmacodinamica.

Nelle sperimentazioni cliniche a lungo termine, la glicemia plasmatica a digiuno in pazienti con diabete tipo 1 in terapia basale/bolo è migliorata con Levemir rispetto ai pazienti in terapia con insulina NPH. Il controllo della glicemia ($HbA_{1c}$) con Levemir è comparabile all'insulina NPH, con un minor rischio di eventi ipoglicemici notturni e senza aumento di peso.

In sperimentazioni cliniche a lungo termine è stata dimostrata una minore variabilità giorno per giorno di FPG durante la terapia con Levemir rispetto alla terapia con NPH.

L'effetto ipoglicemizzante di Levemir è stato dimostrato nelle sperimentazioni cliniche fuori da un regime basale/bolo. Tuttavia, fuori da un regime basale/bolo, non è stata dimostrata la non inferiorità di $HbA_{1c}$ rispetto a NPH.

Nelle sperimentazioni cliniche, le percentuali totali di ipoglicemia con Levemir e l'insulina NPH erano simili. L'analisi degli eventi ipoglicemici notturni in pazienti affetti da diabete tipo 1 evidenziava un rischio significativamente minore di eventi ipoglicemici non gravi (confermato dal riscontro di valori di glicemia capillare inferiori a 2,8 e 3,1 mmol/l, espressi come glicemia plasmatica, e dalla possibilità del paziente di autocurarsi) rispetto all'insulina NPH mentre non vennero riscontrate differenze nei pazienti affetti da diabete tipo 2.

Contrariamente a ciò che accade con altre insuline, una terapia intensiva con Levemir non è associata ad un aumento di peso.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
La concentrazione massima nel siero si raggiunge 6 - 8 ore dopo la somministrazione.

Se si eseguono due somministrazioni giornaliere, si raggiungeranno concentrazioni nel siero allo steady state dopo la somministrazione di 2-3 dosi.

La variazione dell'assorbimento è inferiore per Levemir che per altre preparazioni di insulina basale.

Non è stata rilevata alcuna differenza clinicamente significativa tra i sessi, relativamente alle proprietà farmacocinetiche dell'insulina detemir.

La biodisponibilità assoluta di insulina detemir con somministrazione sottocutanea è di circa il 60 %.

Distribuzione
Un volume di distribuzione apparente dell'insulina detemir (circa 0,1 l/kg) indica che un'elevata frazione di insulina detemir è in circolazione nel sangue.

Metabolismo
La degradazione dell'insulina detemir è simile a quella dell'insulina umana; nessuno dei metaboliti venutisi a formare è attivo.

I risultati degli studi sui legami proteici *in vitro* e *in vivo* indicano che non vi sono interazioni clinicamente significative tra insulina detemir e acidi grassi o altri farmaci con legame proteico.

Eliminazione
L'emivita dopo somministrazione sottocutanea è determinata dal grado di assorbimento dai tessuti sottocutanei. L'emivita varia da 5 a 7 ore, in relazione al dosaggio.
Linearità
Dopo somministrazione sottocutanea (concentrazione massima, livello di assorbimento) è stata osservata una proporzionalità tra la concentrazione di siero e il range di dosaggio terapeutico.

Popolazioni speciali
Le proprietà farmacocinetiche dell'insulina detemir in bambini (6–12 anni) e adolescenti (13–17 anni) sono state analizzate e confrontate con quelle di adulti affetti da diabete di tipo 1. Non è stata rilevata alcuna differenza clinicamente rilevante.

Non è stata rilevata alcuna differenza clinicamente significativa tra le farmacocinetiche dell'insulina detemir relative a soggetti anziani rispetto a soggetti giovani o a soggetti affetti da insufficienza renale o epatica rispetto a soggetti sani. In base alle sperimentazioni condotte, non si prevedono differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica dell'insulina detemir tra soggetti sani e soggetti con insufficienza renale o epatica. Dato che la farmacocinetica dell'insulina detemir non è stata ampiamente studiata in queste popolazioni di pazienti, è consigliabile intensificare il monitoraggio di queste popolazioni.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici rivelano assenza di rischi per gli esseri umani sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità per somministrazioni ripetute, genotossicità, e tossicità riproduttiva. I dati sull'affinità dei recettori e gli esperimenti sulla mitogenicità condotti *in vitro* non hanno fornito prove di un maggiore potenziale mitogeno rispetto all'insulina umana.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Fenolo
Metacresolo
Acetato di zinco diidrato
Fosfato bisodico diidrato
Cloruro di sodio
Acido cloridrico 2N (regolazione pH)
Idrossido di sodio 2N (regolazione pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

### 6.2 Incompatibilità

Sostanze aggiunte al Levemir possono causare la degradazione dell'insulina detemir, ad esempio farmaci contenenti tioli o solfati. Levemir non deve essere miscelato ai liquidi infusionali.

### 6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dopo la prima apertura il prodotto può essere conservato fino a 6 settimane a una temperatura non superiore a 30°C.

### 6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C) lontano dal congelatore. Non congelare.

Conservare il contenitore nella confezione esterna originale per proteggerlo dalla luce.

Durante l'uso: non refrigerare. Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Proteggere Levemir da un eccessivo calore e dalla luce diretta dei raggi solari.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Soluzione da 3 ml in cartuccia (vetro tipo 1), con stantuffo (bromobutile) e tappo (bromobutile/poli-isoprene) in una scatola. Dimensioni della confezione: 1, 5 e 10 cartucce.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione e per lo smaltimento

Levemir Penfill è stato progettato per essere usato con i dispositivi per la somministrazione di insulina Novo Nordisk e gli aghi NovoFine. Seguire le dettagliate istruzioni che accompagnano il dispositivo di somministrazione.

Levemir deve essere usato da una sola persona. La cartuccia non deve essere riempita nuovamente.

Non utilizzare Levemir se il prodotto non appare limpido ed incolore.

Se Levemir è stato congelato non deve essere utilizzato.
È opportuno consigliare al paziente di gettare l'ago dopo ogni iniezione.

Il prodotto non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
DK-2880 Bagsvaerd
Danimarca

## 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levemir 100 U/ml, soluzione iniettabile in penna preriempita

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml contiene 100 U di insulina detemir (prodotta da Saccharomyces cerevisiae con la tecnologia del DNA ricombinante).
1 penna preriempita contiene 3 ml equivalenti a 300 U.

Una unità di insulina detemir contiene 0,142 mg di insulina detemir anidra senza aggiunta di sale. Una unità (U) di insulina detemir equivale ad una UI di insulina umana.

Per gli eccipienti, vedere 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in penna preriempita. FlexPen

Levemir è una soluzione limpida, incolore, neutra.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia del diabete mellito.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Levemir è un analogo dell'insulina ad azione prolungata, usato come insulina basale in combinazione con insulina ad azione breve o rapida somministrata in concomitanza dei pasti.

Dosaggio
Il dosaggio di Levemir deve essere determinato individualmente.

Levemir deve essere somministrato una o due volte al giorno in accordo con le necessità del paziente.

Nei casi in cui sono necessarie due dosi giornaliere per ottimizzare il controllo della glicemia, la dose serale può essere somministrata la sera o prima di andare a letto.

Trasferimento da altre insuline

Il trasferimento a Levemir da altre insuline ad azione intermedia o prolungata può richiedere aggiustamenti del dosaggio e dei tempi di somministrazione (vedere sezione 4.4).

Analogamente alle altre insuline, si raccomanda un monitoraggio costante della glicemia durante il periodo di transizione e nelle prime settimane seguenti.

Eventuali trattamenti ipoglicemizzanti concomitanti possono necessitare di un aggiustamento posologico (dosaggio e tempi di somministrazione di altre insuline ad azione breve).

Come per le altre insuline, nel caso di pazienti anziani o di pazienti con un'insufficienza renale o epatica si consiglia di intensificare il monitoraggio della glicemia e di aggiustare il dosaggio dell'insulina detemir individualmente.

L'efficacia e la sicurezza di Levemir nei bambini e negli adolescenti non sono state studiate.

Un aggiustamento posologico può rendersi necessario anche quando i pazienti aumentano l'attività fisica, modificano la dieta abituale o nel corso di una malattia concomitante.

Somministrazione

Somministrazione sottocutanea.

Somministrare Levemir per via sottocutanea tramite iniezione nella coscia, nella parete addominale o nella parte superiore del braccio. Come con le insuline umane, il grado e il livello di assorbimento dell'insulina detemir possono essere superiori nei casi di somministrazione sottocutanea nella parete addominale o nella regione deltoidea rispetto alla somministrazione nella coscia. Alternare quindi i siti di iniezione entro la stessa area.

Alla confezione di Levemir FlexPen è accluso un foglio illustrativo con dettagliate istruzioni per l'uso.

## 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo insulina detemir o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

## 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Una posologia inadeguata o l'interruzione del trattamento, specialmente nel diabete tipo 1, possono portare a iperglicemia e a chetoacidosi diabetica. I primi sintomi dell'iperglicemia in genere compaiono gradualmente nell'arco di alcune ore o giorni. Questi includono sete, poliuria, nausea, vomito, sonnolenza, pelle secca ed arrossata, xerostomia, perdita di appetito ed alito acetonemico. Nei diabetici di tipo 1, le iperglicemie non trattate possono condurre a chetoacidosi diabetica, evento potenzialmente letale.

Una dose elevata di insulina rispetto alle esigenze del paziente può indurre ipoglicemia (vedere sezione 4.8 e 4.9).

La mancata assunzione di un pasto o un esercizio fisico faticoso e non programmato può indurre ipoglicemia.

I pazienti che hanno avuto un sensibile miglioramento nel controllo della glicemia, ad es. grazie ad una terapia insulinica intensificata, devono essere informati che possono andare incontro ad una modifica dei comuni sintomi iniziali della ipoglicemia. I comuni sintomi iniziali possono non comparire nei pazienti con diabete di lunga data.

L'insorgenza di malattie concomitanti, in modo particolare di infezioni e stati febbrili, di solito aumenta il fabbisogno insulinico del paziente.

Il trasferimento di un paziente ad un altro tipo o marca di insulina deve essere effettuato sotto stretto controllo medico. Le modifiche di concentrazione, marca (produttore), tipo, origine (animale, umana, analogo dell'insulina umana) e/o metodo di produzione (da DNA ricombinante o insulina di origine animale) possono rendere necessario un aggiustamento posologico. I pazienti che assumono Levemir possono necessitare di una modifica del dosaggio rispetto a quello relativo all'insulina usata di solito. Se è necessario un aggiustamento posologico questo si può effettuare sin dalla prima somministrazione o nel corso di settimane o mesi.

Non somministrare Levemir per via endovenosa. Vi è il rischio di indurre un evento ipoglicemico grave.

Evitare la somministrazione intramuscolare.

Se Levemir è miscelato ad altre preparazioni di insulina, il profilo di azione di uno o di entrambi i singoli componenti può variare. Miscelando Levemir con un analogo dell'insulina ad azione rapida, come l'insulina aspart, si ottiene un profilo d'azione con un effetto massimo ritardato e più basso rispetto a quello di iniezioni separate. Quindi, occorre evitare la miscelazione di Levemir con insulina ad azione rapida.

Sono disponibili dati limitati riguardanti pazienti con grave ipoalbuminemia. Si raccomanda di sottoporre questi pazienti a un monitoraggio attento.

Non usare Levemir nei microinfusori di insulina.

Levemir contiene metacresolo, che può indurre reazioni allergiche.

## 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Numerosi farmaci interagiscono con il metabolismo del glucosio.

Le seguenti sostanze possono ridurre il fabbisogno insulinico:

Farmaci ipoglicemizzanti orali, inibitori delle monoaminossidasi (IMAO), agenti beta-bloccanti non selettivi, inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE), salicilati e alcool.

Le seguenti sostanze possono aumentare il fabbisogno insulinico:
Tiazidi, glucocorticoidi, ormoni tiroidei e beta-simpaticomimetici, ormone della crescita e danazolo.

Gli agenti beta-bloccanti possono mascherare i sintomi dell'ipoglicemia e ritardare la ripresa da un evento ipoglicemico.

L'octreotide/lanreotide può sia aumentare sia ridurre il fabbisogno insulinico.

L'alcool può intensificare e prolungare gli effetti ipoglicemici dell'insulina.

## 4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza
Per l'insulina detemir non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte.

Studi sulla riproduzione animale non hanno rivelato alcuna differenza tra l'insulina detemir e l'insulina umana relativamente all'embriotossicità e alla teratogenicità. È necessario essere prudenti nel prescrivere il medicinale a donne in stato di gravidanza.

In generale, si raccomanda un controllo intensificato della glicemia ed il monitoraggio delle donne affette da diabete sia durante la pianificazione della gravidanza che durante la gravidanza stessa. Il fabbisogno di insulina solitamente diminuisce nel corso del primo trimestre ed aumenta nel secondo e terzo trimestre di gravidanza. Dopo il parto, il fabbisogno insulinico torna rapidamente ai valori precedenti la gravidanza.

Allattamento
Non sono state effettuate sperimentazioni cliniche sull'uso dell'insulina detemir durante l'allattamento. L'agente deve essere somministrato con cautela durante l'allattamento. Durante l'allattamento, può essere necessario apportare aggiustamenti nella dose di insulina e nella dieta della paziente.

## 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La capacità di concentrazione e di reazione del paziente possono ridursi a seguito di ipoglicemia. Questo fatto può costituire un rischio in situazioni in cui tali capacità sono di particolare importanza (ad esempio quando si guida un autoveicolo o si utilizzano macchinari).
I pazienti devono essere informati sulla necessità di prendere precauzioni per evitare la comparsa di un episodio ipoglicemico mentre stanno guidando. Ciò è particolarmente importante in coloro i quali hanno una ridotta o assente consapevolezza dei sintomi premonitori dell'ipoglicemia o hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In queste circostanze dovrebbe essere sconsigliata la guida.

## 4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse osservate in pazienti in terapia con Levemir sono soprattutto dose-dipendenti e riconducibili all'effetto farmacologico dell'insulina. Un effetto indesiderato frequente è l'ipoglicemia, che può manifestarsi se la dose di insulina è elevata rispetto al fabbisogno del paziente. Le indagini cliniche hanno rivelato che un'ipoglicemia grave, definita come ipoglicemia che richieda l'intervento di altre persone, si manifesta nel 6% circa dei pazienti trattati con Levemir. L'ipoglicemia grave può indurre perdita della coscienza e/o convulsioni e causare un danno cerebrale (temporaneo o permanente) fino al decesso.

Reazioni intorno al sito di iniezione si osservano comunemente durante la somministrazione di Levemir, e precisamente nel 2% dei pazienti. Tali reazioni, che comprendono arrossamento, gonfiore o prurito intorno al sito di iniezione, di solito sono transitorie e normalmente scompaiono proseguendo il trattamento.

La percentuale complessiva di pazienti trattati che potrebbero manifestare reazioni avverse al farmaco è stimata intorno al 12%.

La frequenza delle reazioni avverse osservate nelle sperimentazioni cliniche che, per giudizio unanime, siano da considerarsi correlate a Levemir, è riportata sotto.

<u>Disturbi del metabolismo e nutrizione</u>

| | |
|---|---|
| Comuni (>1/100, <1/10) | Ipoglicemia<br>In genere, i sintomi dell'ipoglicemia si manifestano all'improvviso. Possono comprendere: sudorazione fredda; pelle fredda e pallida; affaticamento; nervosismo o tremore; ansia; stanchezza e debolezza inusuali; confusione; difficoltà di concentrazione; sonnolenza; fame; disturbi visivi; cefalea; nausea; palpitazioni. L'ipoglicemia grave può indurre perdita della coscienza e/o convulsioni e causare un danno cerebrale (temporaneo o permanente) fino al decesso. |

<u>Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione</u>

| | |
|---|---|
| Comuni (>1/100, <1/10) | Reazioni nel sito di iniezione<br>Durante il trattamento con insulina possono verificarsi reazioni intorno al sito di iniezione (arrossamento, gonfiore e prurito). Queste reazioni di solito sono transitorie e normalmente scompaiono proseguendo il trattamento. |
| Non comuni (>1/1.000, <1/100) | Lipodistrofia<br>La lipodistrofia si può verificare nel sito di iniezione per non aver cambiato il sito di |

| | |
|---|---|
| | iniezione entro la stessa area.<br>Edema<br>All'inizio della terapia con insulina può verificarsi edema. Questo sintomo è in genere a carattere transitorio. |
| Disturbi del sistema immunitario | |
| Non comuni (>1/1.000, <1/100) | Reazioni allergiche, orticaria, rash ed eruzioni cutanee<br>Questi sintomi possono essere riconducibili a un'ipersensibilità generalizzata Altri segni di ipersensibilità generalizzata possono essere: prurito, sudorazione, disturbi gastrointestinali, edema angioneurotico, difficoltà nella respirazione, palpitazioni e ipotensione. Le reazioni di ipersensibilità generalizzata sono potenzialmente a rischio di vita. |
| Disturbi oculari | |
| Non comuni (>1/1.000, <1/100) | Anomalie di rifrazione<br>All'inizio della terapia con insulina possono verificarsi anomalie di rifrazione. Questo sintomo è in genere a carattere transitorio.<br>Retinopatia diabetica<br>Il miglioramento a lungo termine del controllo della glicemia riduce il rischio di progressione della retinopatia diabetica. Tuttavia, l'intensificazione della terapia con insulina, accompagnata da un brusco miglioramento del controllo della glicemia, può essere associata a un temporaneo aggravamento della retinopatia diabetica. |
| Disordini del sistema nervoso | |
| Rari (> 1/10.000, <1/1.000) | Neuropatia periferica<br>Un rapido miglioramento del controllo della glicemia può essere associata a una condizione di "neuropatia acuta dolorosa", solitamente reversibile. |

**4.9 Sovradosaggio**

Non è possibile definire uno specifico livello di sovradosaggio dell'insulina. Tuttavia l'ipoglicemia si può sviluppare in fasi sequenziali se vengono somministrate dosi troppo elevate relativamente al fabbisogno insulinico del paziente:

- Gli episodi ipoglicemici lievi possono essere trattati con la somministrazione orale di glucosio o di prodotti contenenti zucchero. Pertanto si raccomanda ai pazienti diabetici di portare sempre con sé prodotti contenenti zucchero.

- Gli episodi ipoglicemici gravi, quando il paziente ha perso conoscenza, possono essere trattati con glucagone (0,5 a 1 mg) somministrato per via intramuscolare o sottocutanea da una persona che ha ricevuto una istruzione appropriata oppure con glucosio endovena somministrato da personale medico. Il glucosio deve essere somministrato anche endovena nel caso in cui il paziente non abbia risposto entro 10-15 minuti alla somministrazione di glucagone. Una volta

recuperato lo stato di coscienza si consiglia la somministrazione di carboidrati per bocca al fine di prevenire una ricaduta.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agente antidiabetico. Insulina ed analoghi ad azione rapida. Codice ATC: A10AE [*proposto:* in corso di approvazione].
L'insulina detemir è un analogo solubile dell'insulina basale ad azione prolungata.

Il profilo del tempo di azione dell'insulina detemir è statisticamente e significativamente meno variabile di quello dell'insulina NPH, come risulta dai coefficienti di variazione (CV) in uno stesso soggetto dell'effetto farmacodinamico totale e massimo (Tabella 1).

**Tabella 1. Variabilità in uno stesso soggetto del profilo del tempo di azione di insulina detemir e insulina NPH**

| Endpoint farmacodinamico | Insulina detemir - CV (%) | Insulina NPH - CV (%) |
|---|---|---|
| $AUC_{GIR,0-24h}$* | 27 | 68 |
| $GIR_{max}$** | 23 | 46 |

*Area sotto la curva
**Velocità infusione glucosio Valore p <0,001 per tutte le comparazioni con insulina detemir

L'azione prolungata dell'insulina detemir è mediata dalla spiccata aggregazione delle molecole di insulina detemir nel sito di iniezione e dal legame all'albumina attraverso la catena laterale di acido grasso. L'insulina detemir si distribuisce più lentamente ai tessuti periferici target rispetto all'insulina NPH. L'insieme di questi due meccanismi di protrazione garantisce un assorbimento e un profilo di azione dell'insulina detemir più riproducibili rispetto all'insulina NPH.

L'effetto ipoglicemizzante dell'insulina detemir è dovuto alla captazione facilitata del glucosio conseguente al legame dell'insulina con i recettori localizzati sulle cellule muscolari e adipose e la contemporanea inibizione della fuoriuscita del glucosio dal fegato.

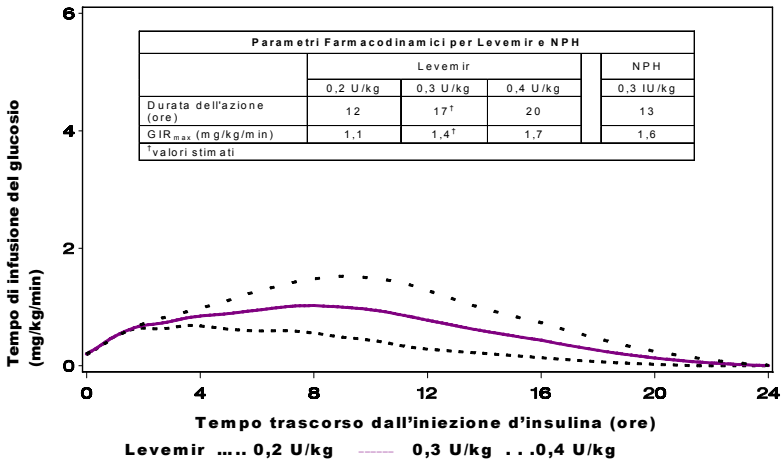



**Figura 1: Profili d'azione del Levemir in pazienti con diabete tipo 1.**

La durata di azione massima è di 24 ore, in relazione al dosaggio. È possibile eseguire una o due somministrazioni giornaliere. Se si eseguono due somministrazioni giornaliere, si raggiungerà lo steady state dopo la somministrazione di 2-3 dosi. Per le dosi comprese tra 0,2 e 0,4 U/kg, Levemir esercita oltre il 50% del suo effetto massimo tra 3-4 ore e circa 14 ore dopo la somministrazione della dose.

Dopo somministrazione sottocutanea (effetto massimo, durata di azione, effetto totale) è stata osservata una proporzionalità tra il dosaggio e la risposta farmacodinamica.

Nelle sperimentazioni cliniche a lungo termine, la glicemia plasmatica a digiuno in pazienti con diabete tipo 1 in terapia basale/bolo è migliorata con Levemir rispetto ai pazienti in terapia con insulina NPH. Il controllo della glicemia ($HbA_{1c}$) con Levemir è comparabile all'insulina NPH, con un minor rischio di eventi ipoglicemici notturni e senza aumento di peso.

In sperimentazioni cliniche a lungo termine è stata dimostrata una minore variabilità giorno per giorno di FPG durante la terapia con Levemir rispetto alla terapia con NPH.

L'effetto ipoglicemizzante di Levemir è stato dimostrato nelle sperimentazioni cliniche fuori da un regime basale/bolo. Tuttavia, fuori da un regime basale/bolo, non è stata dimostrata la non inferiorità di $HbA_{1c}$ rispetto a NPH.

Nelle sperimentazioni cliniche, le percentuali totali di ipoglicemia con Levemir e l'insulina NPH erano simili. L'analisi degli eventi ipoglicemici notturni in pazienti affetti da diabete tipo 1 evidenziava un rischio significativamente minore di eventi ipoglicemici non gravi (confermato dal riscontro di valori di glicemia capillare inferiori a 2,8 e 3,1 mmol/l, espressi come glicemia plasmatica, e dalla possibilità del paziente di autocurarsi) rispetto all'insulina NPH mentre non vennero riscontrate differenze nei pazienti affetti da diabete tipo 2.

Contrariamente a ciò che accade con altre insuline, una terapia intensiva con Levemir non è associata ad un aumento di peso.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
La concentrazione massima nel siero si raggiunge 6 - 8 ore dopo la somministrazione.

Se si eseguono due somministrazioni giornaliere, si raggiungeranno concentrazioni nel siero allo steady state dopo la somministrazione di 2-3 dosi.

La variazione dell'assorbimento è inferiore per Levemir che per altre preparazioni di insulina basale.

Non è stata rilevata alcuna differenza clinicamente significativa tra i sessi, relativamente alle proprietà farmacocinetiche dell'insulina detemir.

La biodisponibilità assoluta di insulina detemir con somministrazione sottocutanea è di circa il 60 %.

Distribuzione
Un volume di distribuzione apparente di insulina detemir (circa 0,1 l/kg) indica che un'elevata frazione di insulina detemir è in circolazione nel sangue.

Metabolismo
La degradazione dell'insulina detemir è simile a quella dell'insulina umana; nessuno dei metaboliti venutisi a formare è attivo.

I risultati degli studi sui legami proteici *in vitro* e *in vivo* indicano che non vi sono interazioni clinicamente significative tra insulina detemir e acidi grassi o altri farmaci con legame proteico.

Eliminazione
L'emivita dopo somministrazione sottocutanea è determinata dal grado di assorbimento dai tessuti sottocutanei. L'emivita varia da 5 a 7 ore, in relazione al dosaggio.

Linearità
Dopo somministrazione sottocutanea (concentrazione massima, livello di assorbimento) è stata osservata una proporzionalità tra la concentrazione di siero e il range di dosaggio terapeutico.

Popolazioni speciali
Le proprietà farmacocinetiche dell'insulina detemir in bambini (6–12 anni) e adolescenti (13–17 anni) sono state analizzate e confrontate con quelle di adulti affetti da diabete di tipo 1. Non è stata rilevata alcuna differenza clinicamente rilevante.

Non è stata rilevata alcuna differenza clinicamente significativa tra le farmacocinetiche dell'insulina detemir relative a soggetti anziani rispetto a soggetti giovani o a soggetti affetti da insufficienza renale o epatica rispetto a soggetti sani. In base alle sperimentazioni condotte, non si prevedono differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica dell'insulina detemir tra soggetti sani e soggetti con insufficienza renale o epatica. Dato che la farmacocinetica dell'insulina detemir non è stata ampiamente studiata in queste popolazioni di pazienti, è consigliabile intensificare il monitoraggio di queste popolazioni.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici rivelano assenza di rischi per gli esseri umani sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità per somministrazioni ripetute, genotossicità, e tossicità riproduttiva. I dati sull'affinità dei recettori e gli esperimenti sulla mitogenicità condotti *in vitro* non hanno fornito prove di un maggiore potenziale mitogeno rispetto all'insulina umana.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Fenolo
Metacresolo
Acetato di zinco diidrato
Fosfato bisodico diidrato
Cloruro di sodio
Acido cloridrico 2N (regolazione pH)
Idrossido di sodio 2N (regolazione pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

### 6.2 Incompatibilità

Sostanze aggiunte al Levemir possono causare la degradazione dell'insulina detemir, ad esempio farmaci contenenti tioli o solfati. Levemir non deve essere miscelato ai liquidi infusionali.

### 6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dopo la prima apertura, il prodotto può essere conservato fino a 6 settimane a una temperatura non superiore a 30°C.

### 6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C) lontano dal congelatore. Non congelare.

Per proteggere il prodotto dalla luce, non rimuovere il cappuccio quando Levemir FlexPen non è in uso.

Durante l'uso: non refrigerare. Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Proteggere Levemir da un eccessivo calore e dalla luce diretta dei raggi solari.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Soluzione da 3 ml in cartuccia (vetro tipo 1), con stantuffo (bromobutile) e tappo (bromobutile/poli-isoprene) in una penna preriempita (dispositivo a penna multidose). Dimensioni della confezione: 1, 5 e 10 penne preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione e per lo smaltimento

Levemir deve essere usato da una sola persona. La cartuccia non deve essere riempita nuovamente.

Non utilizzare Levemir se il prodotto non appare limpido ed incolore.

Se Levemir è stato congelato non deve essere utilizzato.
È opportuno consigliare al paziente di gettare l'ago dopo ogni iniezione.

Il prodotto non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
DK-2880 Bagsvaerd
Danimarca

## 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levemir 100 U/ml, soluzione iniettabile in penna preriempita

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml contiene 100 U di insulina detemir (prodotta da Saccharomyces cerevisiae con la tecnologia del DNA ricombinante).
1 penna preriempita contiene 3 ml equivalenti a 300 U.

Una unità di insulina detemir contiene 0,142 mg di insulina detemir anidra senza aggiunta di sale. Una unità (U) di insulina detemir equivale ad una UI di insulina umana.

Per gli eccipienti, vedere 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in penna preriempita. InnoLet

Levemir è una soluzione limpida, incolore, neutra.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia del diabete mellito.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Levemir è un analogo dell'insulina ad azione prolungata, usato come insulina basale in combinazione con insulina ad azione breve o rapida somministrata in concomitanza dei pasti.

Dosaggio
Il dosaggio di Levemir deve essere determinato individualmente.

Levemir deve essere somministrato una o due volte al giorno in accordo con le necessità del paziente.

Nei casi in cui sono necessarie due dosi giornaliere per ottimizzare il controllo della glicemia, la dose serale può essere somministrata la sera o prima di andare a letto.

Trasferimento da altre insuline

Il trasferimento a Levemir da altre insuline ad azione intermedia o prolungata può richiedere aggiustamenti del dosaggio e dei tempi di somministrazione (vedere sezione 4.4).

Analogamente alle altre insuline, si raccomanda un monitoraggio costante della glicemia durante il periodo di transizione e nelle prime settimane seguenti.

Eventuali trattamenti ipoglicemizzanti concomitanti possono necessitare di un aggiustamento posologico (dosaggio e tempi di somministrazione di altre insuline ad azione breve).

Come per le altre insuline, nel caso di pazienti anziani o di pazienti con un'insufficienza renale o epatica si consiglia di intensificare il monitoraggio della glicemia e di aggiustare il dosaggio dell'insulina detemir individualmente.

L'efficacia e la sicurezza di Levemir nei bambini e negli adolescenti non sono state studiate.

Un aggiustamento posologico può rendersi necessario anche quando i pazienti aumentano l'attività fisica, modificano la dieta abituale o nel corso di una malattia concomitante.

Somministrazione

Somministrazione sottocutanea.

Somministrare Levemir per via sottocutanea tramite iniezione nella coscia, nella parete addominale o nella parte superiore del braccio. Come con le insuline umane, il grado e il livello di assorbimento dell'insulina detemir possono essere superiori nei casi di somministrazione sottocutanea nella parete addominale o nella regione deltoidea rispetto alla somministrazione nella coscia. Alternare quindi i siti di iniezione entro la stessa area.

Alla confezione di Levemir InnoLet è accluso un foglio illustrativo con dettagliate istruzioni per l'uso.

## 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo insulina detemir o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

## 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Una posologia inadeguata o l'interruzione del trattamento, specialmente nel diabete tipo 1, possono portare a iperglicemia e a chetoacidosi diabetica. I primi sintomi dell'iperglicemia in genere compaiono gradualmente nell'arco di alcune ore o giorni. Questi includono sete, poliuria, nausea, vomito, sonnolenza, pelle secca ed arrossata, xerostomia, perdita di appetito ed alito acetonemico. Nei diabetici di tipo 1, le iperglicemie non trattate possono condurre a chetoacidosi diabetica, evento potenzialmente letale.

Una dose elevata di insulina rispetto alle esigenze del paziente può indurre ipoglicemia (vedere sezione 4.8 e 4.9).

La mancata assunzione di un pasto o un esercizio fisico faticoso e non programmato può indurre ipoglicemia.

I pazienti che hanno avuto un sensibile miglioramento nel controllo della glicemia, ad es. grazie ad una terapia insulinica intensificata, devono essere informati che possono andare incontro ad una modifica dei comuni sintomi iniziali della ipoglicemia. I comuni sintomi iniziali possono non comparire nei pazienti con diabete di lunga data.

L'insorgenza di malattie concomitanti, in modo particolare di infezioni e stati febbrili, di solito aumenta il fabbisogno insulinico del paziente.

Il trasferimento di un paziente ad un altro tipo o marca di insulina deve essere effettuato sotto stretto controllo medico. Le modifiche di concentrazione, marca (produttore), tipo, origine (animale, umana, analogo dell'insulina umana) e/o metodo di produzione (da DNA ricombinante o insulina di origine animale) possono rendere necessario un aggiustamento posologico. I pazienti che assumono Levemir possono necessitare di una modifica del dosaggio rispetto a quello relativo all'insulina usata di solito. Se è necessario un aggiustamento posologico questo si può effettuare sin dalla prima somministrazione o nel corso di settimane o mesi.

Non somministrare Levemir per via endovenosa. Vi è il rischio di indurre un evento ipoglicemico grave.

Evitare la somministrazione intramuscolare.

Se Levemir è miscelato ad altre preparazioni di insulina, il profilo di azione di uno o di entrambi i singoli componenti può variare. Miscelando Levemir con un analogo dell'insulina ad azione rapida, come l'insulina aspart, si ottiene un profilo d'azione con un effetto massimo ritardato e più basso rispetto a quello di iniezioni separate. Quindi, occorre evitare la miscelazione di Levemir con insulina ad azione rapida.
Sono disponibili dati limitati riguardanti pazienti con grave ipoalbuminemia. Si raccomanda di sottoporre questi pazienti a un monitoraggio attento.

Non usare Levemir nei microinfusori di insulina.

Levemir contiene metacresolo, che può indurre reazioni allergiche.

## 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Numerosi farmaci interagiscono con il metabolismo del glucosio.

Le seguenti sostanze possono ridurre il fabbisogno insulinico:
Farmaci ipoglicemizzanti orali, inibitori delle monoaminossidasi (IMAO), agenti beta-bloccanti non selettivi, inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE), salicilati e alcool.

Le seguenti sostanze possono aumentare il fabbisogno insulinico:
Tiazidi, glucocorticoidi, ormoni tiroidei e beta-simpaticomimetici, ormone della crescita e danazolo.

Gli agenti beta-bloccanti possono mascherare i sintomi dell'ipoglicemia e ritardare la ripresa da un evento ipoglicemico.

L'octreotide/lanreotide può sia aumentare sia ridurre il fabbisogno insulinico.

L'alcool può intensificare e prolungare gli effetti ipoglicemici dell'insulina.

## 4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza
Per l'insulina detemir non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte.

Studi sulla riproduzione animale non hanno rivelato alcuna differenza tra l'insulina detemir e l'insulina umana relativamente all'embriotossicità e alla teratogenicità. È necessario essere prudenti nel prescrivere il medicinale a donne in stato di gravidanza.

In generale, si raccomanda un controllo intensificato della glicemia ed il monitoraggio delle donne affette da diabete sia durante la pianificazione della gravidanza che durante la gravidanza stessa. Il fabbisogno di insulina solitamente diminuisce nel corso del primo trimestre ed aumenta nel secondo e terzo trimestre di gravidanza. Dopo il parto, il fabbisogno insulinico torna rapidamente ai valori precedenti la gravidanza.

Allattamento
Non sono state effettuate sperimentazioni cliniche sull'uso dell'insulina detemir durante l'allattamento. L'agente deve essere somministrato con cautela durante l'allattamento. Durante l'allattamento, può essere necessario apportare aggiustamenti nella dose di insulina e nella dieta della paziente.

## 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La capacità di concentrazione e di reazione del paziente possono ridursi a seguito di ipoglicemia. Questo fatto può costituire un rischio in situazioni in cui tali capacità sono di particolare importanza (ad esempio quando si guida un autoveicolo o si utilizzano macchinari).

I pazienti devono essere informati sulla necessità di prendere precauzioni per evitare la comparsa di un episodio ipoglicemico mentre stanno guidando. Ciò è particolarmente importante in coloro i quali hanno una ridotta o assente consapevolezza dei sintomi premonitori dell'ipoglicemia o hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In queste circostanze dovrebbe essere sconsigliata la guida.

## 4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse osservate in pazienti in terapia con Levemir sono soprattutto dose-dipendenti e riconducibili all'effetto farmacologico dell'insulina. Un effetto indesiderato comune è l'ipoglicemia, che può manifestarsi se la dose di insulina è elevata rispetto al fabbisogno del paziente. Le indagini cliniche hanno rivelato che un'ipoglicemia grave, definita come necessità di intervento di altre persone, si manifesta nel 6% circa dei pazienti a cui è stato prescritto Levemir. L'ipoglicemia grave può indurre perdita della coscienza e/o convulsioni e causare un danno cerebrale (temporaneo o permanente) fino al decesso.

Reazioni intorno al sito di iniezione si osservano comunemente durante la somministrazione di Levemir, e precisamente nel 2% dei pazienti. Tali reazioni, che comprendono arrossamento, gonfiore o prurito intorno al sito di iniezione, di solito sono transitorie e normalmente scompaiono proseguendo il trattamento.

La percentuale complessiva di pazienti trattati che potrebbero manifestare reazioni avverse al farmaco è stimata intorno al 12%.

La frequenza delle reazioni avverse osservate nelle sperimentazioni cliniche che, per giudizio unanime, siano da considerarsi correlate a Levemir, è riportata sotto.

<u>Disturbi del metabolismo e nutrizione</u>

| | |
|---|---|
| Comuni (>1/100, <1/10) | Ipoglicemia<br>In genere, i sintomi dell'ipoglicemia si manifestano all'improvviso. Possono comprendere: sudorazione fredda; pelle fredda e pallida; affaticamento; nervosismo o tremore; ansia; stanchezza e debolezza inusuali; confusione; difficoltà di concentrazione; sonnolenza; fame; disturbi visivi; cefalea; nausea; palpitazioni. L'ipoglicemia grave può indurre perdita della coscienza e/o convulsioni e causare un danno cerebrale (temporaneo o permanente) fino al decesso. |

<u>Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione</u>

| | |
|---|---|
| Comuni (>1/100, <1/10) | Reazioni nel sito di iniezione<br>Durante il trattamento con insulina possono verificarsi reazioni intorno al sito di iniezione (arrossamento, gonfiore e prurito). Queste reazioni di solito sono transitorie e normalmente scompaiono proseguendo il trattamento. |
| Non comuni (>1/1.000, <1/100) | Lipodistrofia<br>La lipodistrofia si può verificare nel sito di |

| | |
|---|---|
| | iniezione per non aver cambiato il sito di iniezione entro la stessa area.<br>Edema<br>All'inizio della terapia con insulina può verificarsi edema. Questo sintomo è in genere a carattere transitorio. |
| Disturbi del sistema immunitario | |
| Non comuni (>1/1.000, <1/100) | Reazioni allergiche, orticaria, rash ed eruzioni cutanee<br>Questi sintomi possono essere riconducibili a un'ipersensibilità generalizzata. Altri segni di ipersensibilità generalizzata sono: prurito, sudorazione, disturbi gastrointestinali, edema angioneurotico, difficoltà nella respirazione, palpitazioni e ipotensione. Le reazioni di ipersensibilità generalizzata sono potenzialmente a rischio di vita. |
| Disturbi oculari | |
| Non comuni (>1/1.000, <1/100) | Anomalie di rifrazione<br>All'inizio della terapia con insulina possono verificarsi anomalie di rifrazione. Questo sintomo è in genere a carattere transitorio.<br>Retinopatia diabetica<br>Il miglioramento a lungo termine del controllo della glicemia riduce il rischio di progressione della retinopatia diabetica. Tuttavia, l'intensificazione della terapia con insulina, accompagnata da un brusco miglioramento del controllo della glicemia, può essere associata a un temporaneo aggravamento della retinopatia diabetica. |
| Disordini del sistema nervoso | |
| Rari (> 1/10.000, <1/1.000) | Neuropatia periferica<br>Un rapido miglioramento del controllo della glicemia può essere associata a una condizione di "neuropatia acuta dolorosa", solitamente reversibile. |

## 4.9 Sovradosaggio

Non è possibile definire uno specifico livello di sovradosaggio dell'insulina. Tuttavia l'ipoglicemia si può sviluppare in fasi sequenziali se vengono somministrate dosi troppo elevate relativamente al fabbisogno insulinico del paziente:

- Gli episodi ipoglicemici lievi possono essere trattati con la somministrazione orale di glucosio o di prodotti contenenti zucchero. Pertanto si raccomanda ai pazienti diabetici di portare sempre con sé prodotti contenenti zucchero.

- Gli episodi ipoglicemici gravi, quando il paziente ha perso conoscenza, possono essere trattati con glucagone (0,5 a 1 mg) somministrato per via intramuscolare o sottocutanea da una persona che ha ricevuto una istruzione appropriata oppure con glucosio endovena somministrato da personale medico. Il glucosio deve essere somministrato anche endovena nel caso in cui il paziente non abbia risposto entro 10-15 minuti alla somministrazione di glucagone. Una volta

recuperato lo stato di coscienza si consiglia la somministrazione di carboidrati per bocca al fine di prevenire una ricaduta.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agente antidiabetico. Insulina ed analoghi ad azione rapida. Codice ATC: A10AE [*proposto:* in corso di approvazione].
L'insulina detemir è un analogo solubile dell'insulina basale ad azione prolungata.

Il profilo del tempo di azione dell'insulina detemir è statisticamente e significativamente meno variabile di quello dell'insulina NPH, come risulta dai coefficienti di variazione (CV) in uno stesso soggetto dell'effetto farmacodinamico totale e massimo (Tabella 1).

**Tabella 1. Variabilità in uno stesso soggetto del profilo del tempo di azione di insulina detemir e insulina NPH**

| Endpoint farmacodinamico | Insulina detemir - CV (%) | Insulina NPH - CV (%) |
|---|---|---|
| $AUC_{GIR,0-24h}$* | 27 | 68 |
| $GIR_{max}$** | 23 | 46 |

*Area sotto la curva
**Velocità infusione glucosio Valore p <0,001 per tutte le comparazioni con insulina detemir

L'azione prolungata dell'insulina detemir è mediata dalla spiccata aggregazione delle molecole di insulina detemir nel sito di iniezione e dal legame all'albumina attraverso la catena laterale di acido grasso. L'insulina detemir si distribuisce più lentamente ai tessuti periferici target rispetto all'insulina NPH. L'insieme di questi due meccanismi di protrazione garantisce un assorbimento e un profilo di azione dell'insulina detemir più riproducibili rispetto all'insulina NPH.

L'effetto ipoglicemizzante dell'insulina detemir è dovuto alla captazione facilitata del glucosio conseguente al legame dell'insulina con i recettori localizzati sulle cellule muscolari e adipose e la contemporanea inibizione della fuoriuscita del glucosio dal fegato.

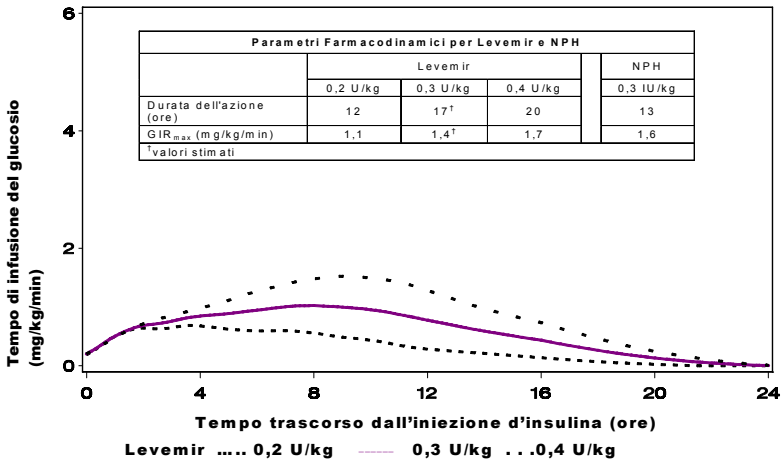



**Figura 1: Profili d'azione del Levemir in pazienti con diabete tipo 1.**

La durata di azione massima è di 24 ore, in relazione al dosaggio. È possibile eseguire una o due somministrazioni giornaliere. Se si eseguono due somministrazioni giornaliere, si raggiungerà lo steady state dopo la somministrazione di 2-3 dosi. Per le dosi comprese tra 0,2 e 0,4 U/kg, Levemir esercita oltre il 50% del suo effetto massimo tra 3-4 ore e circa 14 ore dopo la somministrazione della dose.

Dopo somministrazione sottocutanea (effetto massimo, durata di azione, effetto totale) è stata osservata una proporzionalità tra il dosaggio e la risposta farmacodinamica.

Nelle sperimentazioni cliniche a lungo termine, la glicemia plasmatica a digiuno in pazienti con diabete tipo 1 in terapia basale/bolo è migliorata con Levemir rispetto ai pazienti in terapia con insulina NPH. Il controllo della glicemia ($HbA_{1c}$) con Levemir è comparabile all'insulina NPH, con un minor rischio di eventi ipoglicemici notturni e senza aumento di peso.

In sperimentazioni cliniche a lungo termine è stata dimostrata una minore variabilità giorno per giorno di FPG durante la terapia con Levemir rispetto alla terapia con NPH.
L'effetto ipoglicemizzante di Levemir è stato dimostrato nelle sperimentazioni cliniche fuori da un regime basale/bolo. Tuttavia, fuori da un regime basale/bolo, non è stata dimostrata la non inferiorità di $HbA_{1c}$ rispetto a NPH.

Nelle sperimentazioni cliniche, le percentuali totali di ipoglicemia con Levemir e l'insulina NPH erano simili. L'analisi degli eventi ipoglicemici notturni in pazienti affetti da diabete tipo 1 evidenziava un rischio significativamente minore di eventi ipoglicemici non gravi (confermato dal riscontro di valori di glicemia capillare inferiori a 2,8 e 3,1 mmol/l, espressi come glicemia plasmatica, e dalla possibilità del paziente di autocurarsi) rispetto all'insulina NPH mentre non vennero riscontrate differenze nei pazienti affetti da diabete tipo 2.

Contrariamente a ciò che accade con altre insuline, una terapia intensiva con Levemir non è associata ad un aumento di peso.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
La concentrazione massima nel siero si raggiunge 6 - 8 ore dopo la somministrazione.

Se si eseguono due somministrazioni giornaliere, si raggiungeranno concentrazioni nel siero allo steady state dopo la somministrazione di 2-3 dosi.

La variazione dell'assorbimento è inferiore per Levemir che per altre preparazioni di insulina basale.

Non è stata rilevata alcuna differenza clinicamente significativa tra i sessi, relativamente alle proprietà farmacocinetiche dell'insulina detemir.

La biodisponibilità assoluta di insulina detemir con somministrazione sottocutanea è di circa il 60 %.

Distribuzione
Un volume di distribuzione apparente di insulina detemir (circa 0,1 l/kg) indica che un'elevata frazione di insulina detemir è in circolazione nel sangue.

Metabolismo
La degradazione dell'insulina detemir è simile a quella dell'insulina umana; nessuno dei metaboliti venutisi a formare è attivo.

I risultati degli studi sui legami proteici *in vitro* e *in vivo* dimostrano che non vi sono interazioni clinicamente significative tra insulina detemir e acidi grassi o altri farmaci con legame proteico.

Eliminazione
L'emivita dopo somministrazione sottocutanea è determinata dal grado di assorbimento dai tessuti sottocutanei. L'emivita varia da 5 a 7 ore, in relazione al dosaggio.

Linearità
Dopo somministrazione sottocutanea (concentrazione massima, livello di assorbimento) è stata osservata una proporzionalità tra la concentrazione di siero e il range di dosaggio terapeutico.

Popolazioni speciali
Le proprietà farmacocinetiche dell'insulina detemir in bambini (6–12 anni) e adolescenti (13–17 anni) sono state analizzate e confrontate con quelle di adulti affetti da diabete di tipo 1. Non è stata rilevata alcuna differenza clinicamente rilevante.

Non è stata rilevata alcuna differenza clinicamente significativa tra le farmacocinetiche dell'insulina detemir relative a soggetti anziani rispetto a soggetti giovani o a soggetti affetti da insufficienza renale o epatica rispetto a soggetti sani. In base alle sperimentazioni condotte, non si prevedono differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica dell'insulina detemir tra soggetti sani e soggetti con insufficienza renale o epatica. Dato che la farmacocinetica dell'insulina detemir non è stata ampiamente studiata in queste popolazioni di pazienti, è consigliabile intensificare il monitoraggio di queste popolazioni.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici rivelano assenza di rischi per gli esseri umani sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità per somministrazioni ripetute, genotossicità, e tossicità riproduttiva. I dati sull'affinità dei recettori e gli esperimenti sulla mitogenicità condotti *in vitro* non hanno fornito prove di un maggiore potenziale mitogeno rispetto all'insulina umana.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Fenolo
Metacresolo
Acetato di zinco diidrato
Fosfato bisodico diidrato
Cloruro di sodio
Acido cloridrico 2N (regolazione pH)
Idrossido di sodio 2N (regolazione pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

### 6.2 Incompatibilità

Sostanze aggiunte al Levemir possono causare la degradazione dell'insulina detemir, ad esempio farmaci contenenti tioli o solfati. Levemir non deve essere miscelato ai liquidi infusionali.

### 6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dopo la prima apertura, il prodotto può essere conservato fino a 6 settimane a una temperatura non superiore a 30°C.

### 6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C) lontano dal congelatore. Non congelare.

Per tenere il prodotto al riparo dalla luce, non rimuovere il cappuccio quando Levemir InnoLet non è in uso.

Durante l'uso: non refrigerare. Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Proteggere Levemir da un eccessivo calore e dalla luce diretta dei raggi solari.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Soluzione da 3 ml in cartuccia (vetro tipo 1), con stantuffo (bromobutile) e tappo (bromobutile/poli-isoprene) in una penna preriempita (dispositivo a penna multidose). Dimensioni della confezione: 1, 5 e 10 penne preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione e per lo smaltimento

Levemir deve essere usato da una sola persona. La cartuccia non deve essere riempita nuovamente.

Non utilizzare Levemir se il prodotto non appare limpido ed incolore.

Se Levemir è stato congelato non deve essere utilizzato.
È opportuno consigliare al paziente di gettare l'ago dopo ogni iniezione.

Il prodotto non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
DK-2880 Bagsvaerd
Danimarca

## 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

**ALLEGATO II**

**A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO E TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE PER IL RILASCIO DEI LOTTI**

**B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

## A PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO E TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE PER IL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsvaerd
Danimarca

Nome e indirizzo del produttore responsabile per il rilascio dei lotti

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsvaerd
Danimarca

## B CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **CONDIZIONI O RESTRIZIONI RIGUARDO LA FORNITURA E L'UTILIZZO IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica

- **ALTRE CONDIZIONI**

Il titolare di questa autorizzazione all'immissione in commercio deve informare la Commissione Europea circa i piani di commercializzazione del prodotto autorizzato con questa decisione

**ALLEGATO III**

**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

# A. ETICHETTATURA

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

**CONFEZIONE ESTERNA**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levemir 100 U/ml, soluzione iniettabile in cartuccia
Insulina detemir -

## 2. INDICAZIONE DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 ml contiene 100 U (14,2 mg) di insulina detemir, DNAr.

## 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Mannitolo, fenolo, metacresolo, acetato di zinco diidrato, fosfato bisodico diidrato, cloruro di sodio, acido cloridrico, idrossido di sodio e acqua per preparazioni iniettabili.

## 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in cartuccia. Penfill.
1 x 3 ml

## 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Somministrazione sottocutanea
Le cartucce Levemir Penfill sono utilizzabili con sistemi di somministrazione di insulina Novo Nordisk
Levemir Penfill deve essere usato da una sola persona
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

## 6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DELLA PORTATA E DELLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori della portata e della vista dei bambini.

## 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

## 8. DATA DI SCADENZA

Scad.:
Durante l'uso: usare il prodotto entro 6 settimane

## 9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C)
Non congelare
Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno.
Durante l'uso: non raffreddare o conservare a temperatura superiore a 30°C

## 10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE

## 11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsvaerd
Danimarca

## 12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/0/00/000/000

## 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

## 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

## 15. ISTRUZIONI PER L'USO

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

**CONFEZIONE ESTERNA**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levemir 100 U/ml, soluzione iniettabile in cartuccia
Insulina detemir -

## 2. INDICAZIONE DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 ml contiene 100 U (14,2 mg) di insulina detemir, DNAr.

## 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Mannitolo, fenolo, metacresolo, acetato di zinco diidrato, fosfato bisodico diidrato, cloruro di sodio, acido cloridrico, idrossido di sodio e acqua per preparazioni iniettabili.

## 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in cartuccia. Penfill
5 x 3 ml

## 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Somministrazione sottocutanea
Le cartucce Levemir Penfill sono utilizzabili con sistemi di somministrazione di insulina Novo Nordisk
Levemir Penfill deve essere usato da una sola persona
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

## 6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DELLA PORTATA E DELLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori della portata e della vista dei bambini.

## 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

## 8. DATA DI SCADENZA

Scad.:
Durante l'uso: usare il prodotto entro 6 settimane

## 9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C)
Non congelare
Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno.
Durante l'uso: non raffreddare o conservare a temperatura superiore a 30°C

## 10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE

## 11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsvaerd
Danimarca

## 12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/0/00/000/000

## 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

## 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

## 15. ISTRUZIONI PER L'USO

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

**CONFEZIONE ESTERNA**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levemir 100 U/ml, soluzione iniettabile in cartuccia
Insulina detemir -

## 2. INDICAZIONE DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 ml contiene 100 U (14,2 mg) di insulina detemir, DNAr.

## 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Mannitolo, fenolo, metacresolo, acetato di zinco diidrato, fosfato bisodico diidrato, cloruro di sodio, acido cloridrico, idrossido di sodio e acqua per preparazioni iniettabili.

## 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in cartuccia. Penfill
10 x 3 ml

## 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Somministrazione sottocutanea
Le cartucce Levemir Penfill sono utilizzabili con sistemi di somministrazione di insulina Novo Nordisk
Levemir Penfill deve essere usato da una sola persona
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

## 6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DELLA PORTATA E DELLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori della portata e della vista dei bambini.

## 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

## 8. DATA DI SCADENZA

Scad.:
Durante l'uso: usare il prodotto entro 6 settimane

## 9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C)
Non congelare
Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno.
Durante l'uso: non raffreddare o conservare a temperatura superiore a 30°C

## 10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE

## 11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsvaerd
Danimarca

## 12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/0/00/000/000

## 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

## 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

## 15. ISTRUZIONI PER L'USO

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI**

**Penfill**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Levemir 100 U/ml, soluzione iniettabile in cartuccia

## 2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Somministrazione s.c.

Penfill

## 3. DATA DI SCADENZA

Scad.:

## 4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

## 5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

3 ml

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

**CONFEZIONE ESTERNA**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levemir 100 U/ml, soluzione iniettabile in penna preriempita
Insulina detemir -

## 2. INDICAZIONE DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 ml contiene 100 U (14,2 mg) di insulina detemir, DNAr.

## 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Mannitolo, fenolo, metacresolo, acetato di zinco diidrato, fosfato bisodico diidrato, cloruro di sodio, acido cloridrico, idrossido di sodio e acqua per preparazioni iniettabili.

## 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in penna preriempita. FlexPen
1 x 3 ml

## 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Somministrazione sottocutanea
Levemir FlexPen è stata concepita per l'uso con gli aghi NovoFine **S**. Gli aghi NovoFine non sono inclusi.
Levemir FlexPen deve essere usato da una sola persona
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

## 6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DELLA PORTATA E DELLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori della portata e della vista dei bambini.

## 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

## 8. DATA DI SCADENZA

Scad.:
Durante l'uso: usare il prodotto entro 6 settimane

## 9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C)
Non congelare
Non rimuovere il cappuccio per proteggere il prodotto dalla luce
Durante l'uso: non raffreddare o conservare a temperatura superiore a 30°C

## 10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE

## 11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsvaerd
Danimarca

## 12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/0/00/000/000

## 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

## 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

## 15. ISTRUZIONI PER L'USO

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

**CONFEZIONE ESTERNA**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levemir 100 U/ml, soluzione iniettabile in penna preriempita
Insulina detemir -

## 2. INDICAZIONE DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 ml contiene 100 U (14,2 mg) di insulina detemir, DNAr.

## 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Mannitolo, fenolo, metacresolo, acetato di zinco diidrato, fosfato bisodico diidrato, cloruro di sodio, acido cloridrico, idrossido di sodio e acqua per preparazioni iniettabili.

## 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in penna preriempita. FlexPen
5 x 3 ml

## 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Somministrazione sottocutanea
Levemir FlexPen è stata concepita per l'uso con gli aghi NovoFine **S**. Gli aghi NovoFine non sono inclusi.
Levemir FlexPen deve essere usato da una sola persona
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

## 6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DELLA PORTATA E DELLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori della portata e della vista dei bambini.

## 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

## 8. DATA DI SCADENZA

Scad.:
Durante l'uso: usare il prodotto entro 6 settimane

## 9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C)
Non congelare
Non rimuovere il cappuccio per proteggere il prodotto dalla luce
Durante l'uso: non raffreddare o conservare a temperatura superiore a 30°C

## 10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE

## 11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsvaerd
Danimarca

## 12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/0/00/000/000

## 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

## 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

## 15. ISTRUZIONI PER L'USO

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

**CONFEZIONE ESTERNA**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levemir 100 U/ml, soluzione iniettabile in penna preriempita
Insulina detemir -

## 2. INDICAZIONE DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 ml contiene 100 U (14,2 mg) di insulina detemir, DNAr.

## 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Mannitolo, fenolo, metacresolo, acetato di zinco diidrato, fosfato bisodico diidrato, cloruro di sodio, acido cloridrico, idrossido di sodio e acqua per preparazioni iniettabili.

## 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in penna preriempita. FlexPen
10 x 3 ml

## 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Somministrazione sottocutanea
Levemir FlexPen è stata concepita per l'uso con gli aghi NovoFine **S**. Gli aghi NovoFine non sono inclusi.
Levemir FlexPen deve essere usato da una sola persona
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

## 6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DELLA PORTATA E DELLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori della portata e della vista dei bambini.

## 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

## 8. DATA DI SCADENZA

Scad.:
Durante l'uso: usare il prodotto entro 6 settimane

## 9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C)
Non congelare
Non rimuovere il cappuccio per proteggere il prodotto dalla luce
Durante l'uso: non raffreddare o conservare a temperatura superiore a 30°C

## 10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE

## 11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsvaerd
Danimarca

## 12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/0/00/000/000

## 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

## 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

## 15. ISTRUZIONI PER L'USO

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI**

**FlexPen**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Levemir 100 U/ml, soluzione iniettabile in penna preriempita

## 2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Somministrazione s.c.

FlexPen

## 3. DATA DI SCADENZA

Scad.:

## 4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

## 5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

3 ml

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

**CONFEZIONE ESTERNA**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levemir 100 U/ml, soluzione iniettabile in penna preriempita
Insulina detemir -

## 2. INDICAZIONE DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 ml contiene 100 U (14,2 mg) di insulina detemir, DNAr.

## 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Mannitolo, fenolo, metacresolo, acetato di zinco diidrato, fosfato bisodico diidrato, cloruro di sodio, acido cloridrico, idrossido di sodio e acqua per preparazioni iniettabili.

## 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in penna preriempita. InnoLet
1 x 3 ml

## 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Somministrazione sottocutanea
Levemir InnoLet è stata concepita per l'uso con gli aghi NovoFine **S**. Gli aghi NovoFine non sono inclusi.
Levemir InnoLet deve essere usato da una sola persona
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

## 6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DELLA PORTATA E DELLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori della portata e della vista dei bambini.

## 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

## 8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

Durante l'uso: usare il prodotto entro 6 settimane

## 9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C)
Non congelare
Non rimuovere il cappuccio per proteggere il prodotto dalla luce
Durante l'uso: non raffreddare o conservare a temperatura superiore a 30°C

## 10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE

## 11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsvaerd
Danimarca

## 12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/0/00/000/000

## 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

## 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

## 15. ISTRUZIONI PER L'USO

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

**CONFEZIONE ESTERNA**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levemir 100 U/ml, soluzione iniettabile in penna preriempita
Insulina detemir -

## 2. INDICAZIONE DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 ml contiene 100 U (14,2 mg) di insulina detemir, DNAr.

## 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Mannitolo, fenolo, metacresolo, acetato di zinco diidrato, fosfato bisodico diidrato, cloruro di sodio, acido cloridrico, idrossido di sodio e acqua per preparazioni iniettabili.

## 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in penna preriempita. InnoLet
5 x 3 ml

## 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Somministrazione sottocutanea
Levemir InnoLet è stata concepita per l'uso con gli aghi NovoFine **S**. Gli aghi NovoFine non sono inclusi.
Levemir InnoLet deve essere usato da una sola persona
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

## 6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DELLA PORTATA E DELLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori della portata e della vista dei bambini.

## 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

## 8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

Durante l'uso: usare il prodotto entro 6 settimane

## 9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C)
Non congelare
Non rimuovere il cappuccio per proteggere il prodotto dalla luce
Durante l'uso: non raffreddare o conservare a temperatura superiore a 30°C

## 10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE

## 11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsvaerd
Danimarca

## 12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/0/00/000/000

## 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

## 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

## 15. ISTRUZIONI PER L'USO

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

**CONFEZIONE ESTERNA**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levemir 100 U/ml, soluzione iniettabile in penna preriempita
Insulina detemir -

## 2. INDICAZIONE DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 ml contiene 100 U (14,2 mg) di insulina detemir, DNAr.

## 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Mannitolo, fenolo, metacresolo, acetato di zinco diidrato, fosfato bisodico diidrato, cloruro di sodio, acido cloridrico, idrossido di sodio e acqua per preparazioni iniettabili.

## 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in penna preriempita. InnoLet
10 x 3 ml

## 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Somministrazione sottocutanea
Levemir InnoLet è stata concepita per l'uso con gli aghi NovoFine **S**. Gli aghi NovoFine non sono inclusi.
Levemir InnoLet deve essere usato da una sola persona
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

## 6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DELLA PORTATA E DELLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori della portata e della vista dei bambini.

## 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

## 8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

Durante l'uso: usare il prodotto entro 6 settimane

## 9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C)
Non congelare
Non rimuovere il cappuccio per proteggere il prodotto dalla luce
Durante l'uso: non raffreddare o conservare a temperatura superiore a 30°C

## 10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE

## 11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsvaerd
Danimarca

## 12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/0/00/000/000

## 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

## 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

## 15. ISTRUZIONI PER L'USO

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI**

**InnoLet**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Levemir 100 U/ml, soluzione iniettabile

## 2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Somministrazione s.c.
InnoLet

## 3. DATA DI SCADENZA

Scad.:

## 4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

## 5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

3 ml

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

**LEVEMIR**

**Legga attentamente questo foglio prima di iniziare a usare l'insulina.** Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
Se ha dei dubbi, si rivolga al suo medico, all'infermiera di diabetologia o al farmacista. Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri: infatti per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.

**Levemir 100 U/ml**
Soluzione iniettabile in cartuccia. **Penfill**. Insulina detemir, rDNA.
**La sostanza attiva** è insulina detemir prodotta con biotecnologia ricombinante.
1 ml contiene 100 U di insulina detemir. 1 cartuccia contiene 3 ml equivalenti a 300 U.
**Gli altri eccipienti sono:** mannitolo, fenolo, metacresolo, acetato di zinco diidrato, fosfato bisodico diidrato, cloruro di sodio, acido cloridrico, idrossido di sodio e acqua per preparazioni iniettabili.
Si presenta come soluzione acquosa limpida incolore in confezioni da 1, 5 o 10 cartucce da 3 ml (è possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate).
**Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore è:**
Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Danimarca

## 1. CHE COS'È LEVEMIR E A COSA SERVE

**Levemir è un analogo dell'insulina umana usato nel trattamento del diabete**. È contenuto in una cartuccia da 3 ml, chiamata Penfill, che si inserisce in un dispositivo per la somministrazione di insulina.

Levemir è un analogo dell'insulina umana ad azione prolungata in grado di ridurre il livello dello zucchero presente nel suo sangue. Il suo effetto ha una durata massima di 24 ore, in relazione al dosaggio.

## 2. PRIMA DI USARE LEVEMIR

**Non usi Levemir**
- ► **Se avverte i sintomi premonitori di una crisi ipoglicemica** (insieme di sintomi che indicano un livello basso di zucchero nel sangue). Per maggiori informazioni sulla crisi ipoglicemica vedere in 4 Cosa fare in caso di emergenza.
- ► **In caso di ipersensibilità (allergia)** all'insulina detemir, al metacresolo o a uno qualsiasi degli altri eccipienti (vedere il riquadro, in basso a sinistra). Legga attentamente le informazioni relative ai sintomi di una reazione allergica contenute in 5 *Possibili effetti indesiderati*.

**Faccia attenzione soprattutto**
- ► **In caso di disturbi** renali o epatici, anomalie a carico della ghiandola surrenale, dell'ipofisi o della tiroide
- ► **Durante l'assunzione di alcool:** attenzione alla comparsa di eventuali segni premonitori della crisi ipoglicemica
- ► **Se c'è stato un incremento della attività fisica** o un cambiamento nella dieta abituale
- ► **In caso di malattia:** è necessario continuare la terapia con insulina
- ► **Se intende effettuare viaggi all'estero:** viaggiare in paesi con un diverso fuso orario può far variare il fabbisogno insulinico
- ► **In gravidanza o allattamento oppure nel caso in cui stia programmando una gravidanza** è necessario contattare il medico
- ► **Se è alla guida di un veicolo o aziona strumenti o macchinari:** è necessario fare attenzione alla comparsa di segni premonitori della crisi ipoglicemica. La capacità di concentrazione e di reazione sarà ridotta durante una ipoglicemia. Eviti tassativamente di mettersi alla guida o di azionare macchinari in presenza di segni premonitori di una crisi ipoglicemica. Se ha frequenti episodi di ipoglicemia, o se le è difficile riconoscere i segni premonitori di tale evento, le

consigliamo di discutere con il suo medico l'opportunità di guidare o di azionare macchinari in generale.

Non sono state effettuate sperimentazioni cliniche sull'uso di Levemir in bambini e adolescenti.

**Uso di altri medicinali**
Molti farmaci influenzano il modo in cui il glucosio agisce nel nostro corpo e possono far variare il fabbisogno insulinico. Di seguito sono elencati i più comuni farmaci in grado di influenzare il suo trattamento insulinico. Informi il medico o il farmacista se sta assumendo altri medicinali, anche quelli senza prescrizione.

**Il fabbisogno insulinico può cambiare** se contemporaneamente si assumono: ipoglicemizzanti orali; inibitori delle monoammino-ossidasi (IMAO); farmaci beta-bloccanti; ACE inibitori; acido acetilsalicilico; tiazidi; glucocorticoidi; terapia con ormone tiroideo; farmaci beta-simpaticomimetici; ormone della crescita; danazolo; octreotide e lanreotide.

## 3. COME USARE LEVEMIR

Consulti il medico curante o l'infermiera di diabetologia per stabilire il corretto fabbisogno insulinico. Segua scrupolosamente i loro consigli**.** Questo foglio è una guida generale.
Se il suo medico l'ha trasferita da un tipo o da una marca di insulina ad un'altra potrebbe essere necessario un aggiustamento posologico da parte del medico stesso.

**Prima di usare Levemir**
► **Controlli l'etichetta** per accertarsi che si tratti del tipo giusto di insulina
► **Verifichi sempre la cartuccia** e lo stantuffo di gomma. Non li usi se appaiono danneggiati o se una parte dello stantuffo di gomma a vista fuoriesce dalla banda bianca. In tal caso, restituisca la cartuccia al fornitore
► **Disinfetti** la membrana di gomma con alcool.

**Non usi Levemir**
► Nei microinfusori di insulina
► Se la cartuccia o il dispositivo contenente la cartuccia dovessero cadere o rompersi (c'è il rischio di danneggiamento e di fuoriuscita dell'insulina)
► Se non è stato conservato correttamente o se è stato congelato (vedere *6 Conservazione di Levemir*).
► Se l'insulina non appare perfettamente limpida e incolore.

Non riempia nuovamente la cartuccia.
Le cartucce Levemir Penfill sono state progettate per essere usate con i dispositivi per la somministrazione di insulina della Novo Nordisk e gli aghi NovoFine.
Se, oltre a Levemir Penfill, le è stata prescritta un'altra insulina in cartuccia Penfill, deve usare due diversi dispositivi per la somministrazione di insulina, uno per ogni tipo di insulina.

**Come usare questa insulina**
**Levemir è indicato per l'iniezione sottocutanea**. Eviti tassativamente di iniettare l'insulina direttamente in una vena o nel muscolo. Vari sempre il sito di iniezione entro la stessa area per evitare che si formino noduli (vedere *5 Possibili effetti indesiderati*). Le migliori zone per praticarsi l'iniezione sono: la parte anteriore della coscia; l'addome o la parte superiore del braccio. Si consiglia di controllare la glicemia regolarmente.

**Come iniettare questa insulina**
- **Inietti l'insulina sotto la cute.** Usi la tecnica di iniezione consigliata dal medico curante o dall'infermiera di diabetologia e descritta nel manuale di istruzioni del dispositivo usato per la somministrazione dell'insulina
- **Tenga l'ago sotto la cute per almeno 6 secondi** per assicurarsi di aver iniettato tutta la dose

- **Getti sempre l'ago dopo ogni iniezione.** In caso contrario il liquido potrebbe fuoriuscire.

## 4. COSA FARE IN CASO DI EMERGENZA

**In caso di crisi ipoglicemica**
Una crisi ipoglicemica si verifica quando il livello di zucchero nel sangue è troppo basso.
**I segni premonitori di una crisi ipoglicemica** possono verificarsi improvvisamente e possono includere: sudorazione fredda; pelle fredda e pallida; cefalea; battito cardiaco accelerato; sensazione di malessere; fame; disturbi visivi temporanei; sonnolenza; stanchezza e debolezza inusuali; nervosismo o tremore; ansia; stato confusionale; difficoltà di concentrazione.
**Se avverte uno di questi sintomi:** mangi zollette di zucchero o uno spuntino con un alto contenuto in zucchero (caramelle, biscotti, succo di frutta), poi si riposi
**Non assuma insulina** se avverte i segni di una crisi ipoglicemica.
Porti sempre con sé zollette di zucchero, caramelle, biscotti o succhi di frutta, da utilizzarsi in caso di necessità.
**Spieghi alle persone che, nel caso in cui dovesse svenire** (perdere conoscenza), loro dovrebbero girarla su un fianco e richiedere l'immediato intervento di un medico. È opportuno che non le vengano somministrati cibo o bevande, poiché questi potrebbero soffocarla.
► **Se l'ipoglicemia grave** non viene trattata può causare un danno cerebrale (transitorio o permanente) fino al decesso.
► **Se ha una ipoglicemia** che le fa perdere conoscenza o ha ripetuti episodi di ipoglicemia consulti il suo medico. Potrebbe essere necessario modificare la quantità di insulina da assumere, la dieta o il tipo di esercizio fisico.

**Come usare il glucagone**
Può riprendere conoscenza più velocemente con un'iniezione dell'ormone glucagone effettuata da qualcuno che sa come usarlo. Se le viene somministrato glucagone avrà bisogno di glucosio o di uno spuntino dolce appena riprende conoscenza. Se non risponde al trattamento con glucagone, dovrà essere trasportato in ospedale. Comunque, dopo un'iniezione con glucagone contatti il medico curante o un pronto soccorso: è necessario che lei scopra la causa che ha determinato l'ipoglicemia per evitare che se ne verifichino altre.

**Cause di una crisi ipoglicemica**
Può andare incontro ad una crisi ipoglicemica se il livello di zucchero nel suo sangue diventa troppo basso. Questo può succedere:
- Se ha assunto troppa insulina
- Se ha mangiato troppo poco o ha saltato un pasto
- Se ha fatto più attività fisica del solito.

**Se la sua glicemia diventa troppo alta**
Il livello di zucchero presente nel suo sangue può diventare troppo alto (ciò è definito iperglicemia).
**I sintomi premonitori** compaiono gradualmente. Tali sintomi includono: poliuria; sete; perdita di appetito; sensazione di malessere (nausea o vomito); sensazione di sonnolenza o stanchezza; cute secca ed arrossata, bocca asciutta e alito fruttato (acetone).
**Se avverte uno di questi sintomi:** controlli la glicemia; se può, controlli l'eventuale presenza di chetoni nelle urine e contatti immediatamente un medico.
Questi possono essere i segni di una patologia molto grave chiamata chetoacidosi diabetica. Se non trattata potrebbe portare al coma diabetico ed al decesso.

**Cause di iperglicemia**
- Aver dimenticato di assumere l'insulina
- Aver assunto ripetutamente meno insulina del necessario
- Aver contratto un'infezione o uno stato febbrile
- Aver mangiato più del solito
- Aver fatto meno attività fisica del solito.

## 5. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i farmaci, Levemir può avere effetti indesiderati. L'assunzione di una quantità troppo alta di Levemir può provocare l'abbassamento del livello di zucchero nel sangue (ipoglicemia). Vedere i consigli forniti in *4 Cosa fare in caso di emergenza*.

**Effetti indesiderati comuni** (meno di 1 caso su 10)

**Alterazioni nel sito di iniezione.** Possono comparire reazioni (arrossamento, gonfiore, prurito) intorno al sito di iniezione. Questi sintomi di solito scompaiono entro poche settimane di trattamento. Se i sintomi non scompaiono rivolgersi al medico.
**Effetti indesiderati non comuni** (meno di 1 caso su 100)

**Segni di allergia.** Possono comparire orticaria ed eruzione cutanea.
**Contatti immediatamente un medico:**
- ► Se si manifestano i sintomi di una reazione allergica o
- ► Se improvvisamente avverte uno stato di malessere, e: comincia a sudare; comincia a sentirsi male (vomito); ha difficoltà respiratorie, il battito cardiaco è accelerato, ha le vertigini.

Potrebbe avere una allergia molto rara e grave al Levemir o a uno dei suoi eccipienti (tale reazione è chiamata reazione allergica sistemica). Vedere anche le avvertenze contenute in *2 Prima di usare Levemir.*

**Disturbi visivi.** All'inizio del trattamento insulinico potrebbero verificarsi disturbi visivi, tuttavia generalmente si tratta di una reazione temporanea.

**Alterazioni nel sito di iniezione.** Se ci si inietta da soli l'insulina troppo spesso nello stesso punto possono svilupparsi dei noduli sottocutanei. Per prevenire questo disturbo ruoti il sito di iniezione all'interno della stessa area.

**Articolazioni gonfie**. All'inizio del trattamento insulinico la ritenzione idrica può provocare gonfiore intorno alle caviglie e ad altre articolazioni. Si tratta di un fenomeno che presto scompare.

**Effetti indesiderati rari** (meno di 1 caso su 1.000)

**Alterazioni della sensibilità** Un rapido miglioramento del controllo della glicemia può indurre alterazioni della sensibilità delle gambe o delle braccia (intorpidimento, debolezza o dolore). In genere, questi sintomi scompaiono spontaneamente.

Se nota la comparsa di qualche effetto indesiderato non menzionato in questo foglio, ne informi il medico o il farmacista.

## 6. CONSERVAZIONE DI LEVEMIR

Tenere fuori della portata e della vista dei bambini.
**Levemir Penfill non in uso** deve essere conservato in frigorifero a una temperatura compresa tra 2°C - 8°C, lontano dal congelatore. Non congelare.
**Levemir Penfill in uso o che viene portato con sé come scorta** non deve essere conservato in frigorifero. È possibile portarlo con sé a temperatura ambiente (non superiore a 30°C) fino a sei settimane.
Quando non è in uso, tenga sempre il contenitore nell'imballaggio esterno per tenerlo al riparo dalla luce.
Protegga Levemir da un eccessivo calore e dalla luce diretta dei raggi solari.
Non usi Levemir dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta e sulla confezione.

**Questo foglio è stato approvato l'ultima volta**

**LEVEMIR**
**Legga attentamente questo foglio prima di iniziare a usare l'insulina.** Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
Se ha dei dubbi, si rivolga al suo medico, all'infermiera di diabetologia o al farmacista. Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri: infatti per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.

Contenuto di questo lato del foglio


1. Che cos'è Levemir e a che cosa serve
2. Prima di usare Levemir
3. Come usare Levemir
4. Cosa fare in caso di emergenza
5. Possibili effetti indesiderati
6. Conservazione di Levemir

**Retro:** Come usare la sua FlexPen


**Levemir 100 U/ml**
Soluzione iniettabile in penna preriempita. **FlexPen**. Insulina detemir, rDNA.
**La sostanza attiva** è insulina detemir prodotta con biotecnologia ricombinante.
1 ml contiene 100 U di insulina detemir. 1 penna preriempita contiene 3 ml equivalenti a 300 U.
**Gli altri eccipienti sono:** mannitolo, fenolo, metacresolo, acetato di zinco diidrato, fosfato bisodico diidrato, cloruro di sodio, acido cloridrico, idrossido di sodio e acqua per preparazioni iniettabili.
Si presenta come soluzione acquosa limpida incolore in confezioni da 1, 5 o 10 penne preriempite da 3 ml (è possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate).
**Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore è:**
Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Danimarca

## 1. CHE COS'È LEVEMIR E A COSA SERVE

**Levemir è un analogo dell'insulina umana usato nel trattamento del diabete**. È contenuto in una penna preriempita da 3 ml (chiamata FlexPen).

Levemir è un analogo dell'insulina umana ad azione prolungata in grado di ridurre il livello dello zucchero presente nel suo sangue. Il suo effetto ha una durata massima di 24 ore, in relazione al dosaggio.

## 2. PRIMA DI USARE LEVEMIR

**Non usi Levemir**
- ► **Se avverte i sintomi premonitori di una crisi ipoglicemica** (insieme di sintomi che indicano un livello basso di zucchero nel sangue). Per maggiori informazioni sulla crisi ipoglicemica vedere in *4 Cosa fare in caso di emergenza*.
- ► **In caso di ipersensibilità (allergia)** all'insulina detemir, al metacresolo o a uno qualsiasi degli altri eccipienti (vedere il riquadro, in basso a sinistra). Legga attentamente le informazioni relative ai sintomi di una reazione allergica contenute in 5 *Possibili effetti indesiderati*.

**Faccia attenzione soprattutto**
- ► **In caso di disturbi** renali o epatici, anomalie a carico della ghiandola surrenale, dell'ipofisi o della tiroide

- ► **Durante l'assunzione di alcool:** attenzione alla comparsa di eventuali segni premonitori della crisi ipoglicemica
- ► **Se c'è stato un incremento della attività fisica** o un cambiamento nella dieta abituale
- ► **In caso di malattia:** è necessario continuare la terapia con insulina
- ► **Se intende effettuare viaggi all'estero:** viaggiare in paesi con un diverso fuso orario può far variare il fabbisogno insulinico
- ► **In gravidanza o allattamento oppure nel caso in cui stia programmando una gravidanza,** è necessario contattare il medico
- ► **Se è alla guida di un veicolo o aziona strumenti o macchinari:** è necessario fare attenzione alla comparsa di segni premonitori della crisi ipoglicemica. La capacità di concentrazione e di reazione sarà ridotta durante una ipoglicemia. Eviti tassativamente di mettersi alla guida o di azionare macchinari in presenza di segni premonitori di una crisi ipoglicemica. Se ha frequenti episodi di ipoglicemia, o se le è difficile riconoscere i segni premonitori di tale evento, le consigliamo di discutere con il suo medico l'opportunità di guidare o di azionare macchinari in generale.

Non sono state effettuate sperimentazioni cliniche sull'uso di Levemir in bambini e adolescenti.

**Uso di altri medicinali**
Molti farmaci influenzano il modo in cui il glucosio agisce nel nostro corpo e possono far variare il fabbisogno insulinico. Di seguito sono elencati i più comuni farmaci in grado di influenzare il suo trattamento insulinico. Informi il medico o il farmacista se sta assumendo altri medicinali, anche quelli senza prescrizione.

**Il fabbisogno insulinico può cambiare** se contemporaneamente si assumono: ipoglicemizzanti orali; inibitori delle monoammino-ossidasi (IMAO); farmaci beta-bloccanti; ACE inibitori; acido acetilsalicilico; tiazidi; glucocorticoidi; terapia con ormone tiroideo; farmaci beta-simpaticomimetici; ormone della crescita; danazolo; octreotide e lanreotide.

## 3. COME USARE LEVEMIR

Consulti il medico curante o l'infermiera di diabetologia per stabilire il corretto fabbisogno insulinico. Segua scrupolosamente i loro consigli**.** Questo foglio è una guida generale.
Se il suo medico l'ha trasferita da un tipo o da una marca di insulina ad un'altra potrebbe essere necessario un aggiustamento posologico da parte del medico stesso.

**Come iniettare l'insulina**
- **Per istruzioni dettagliate legga il retro della pagina.**

**Prima di usare Levemir FlexPen**
- ► **Controlli l'etichetta** per accertarsi che si tratti del tipo giusto di insulina

**Non usi Levemir**
- ► Nei microinfusori di insulina
- ► Se la cartuccia o il dispositivo contenente la cartuccia dovessero cadere o rompersi (c'è il rischio di danneggiamento e di fuoriuscita dell'insulina)
- ► Se non è stato conservato correttamente o se è stato congelato (vedere *6 Conservazione di Levemir*).
- ► Se l'insulina non appare perfettamente limpida e incolore.

**Come usare questa insulina**
**Levemir è indicato per l'iniezione sottocutanea**. Eviti tassativamente di iniettare l'insulina direttamente in una vena o nel muscolo. Vari sempre il sito di iniezione entro la stessa area per evitare che si formino noduli (vedere *5 Possibili effetti indesiderati*). Le migliori zone per praticarsi l'iniezione sono: la parte anteriore della coscia; l'addome o la parte superiore del braccio. Si consiglia di controllare la glicemia regolarmente.

## 4. COSA FARE IN CASO DI EMERGENZA

**In caso di crisi ipoglicemica**
Una crisi ipoglicemica si verifica quando il livello di zucchero nel sangue è troppo basso.
**I segni premonitori di una crisi ipoglicemica** possono verificarsi improvvisamente e possono includere: sudorazione fredda; pelle fredda e pallida; cefalea; battito cardiaco accelerato; sensazione di malessere; fame; disturbi visivi temporanei; sonnolenza; stanchezza e debolezza inusuali; nervosismo o tremore; ansia; stato confusionale; difficoltà di concentrazione.
**Se avverte uno di questi sintomi:** mangi zollette di zucchero o uno spuntino con un alto contenuto in zucchero (caramelle, biscotti, succo di frutta), poi si riposi
**Non assuma insulina** se avverte i segni di una crisi ipoglicemica.
Porti sempre con sé zollette di zucchero, caramelle, biscotti o succhi di frutta, da utilizzarsi in caso di necessità.
**Spieghi alle persone che, nel caso in cui dovesse svenire** (perdere conoscenza), loro dovrebbero girarla su un fianco e richiedere l'immediato intervento di un medico. È opportuno che non le vengano somministrati cibo o bevande, poiché questi potrebbero soffocarla.

- ► **Se l'ipoglicemia grave** non viene trattata può causare un danno cerebrale (transitorio o permanente) fino al decesso.
- ► **Se ha una ipoglicemia** che le fa perdere conoscenza o ha ripetuti episodi di ipoglicemia consulti il suo medico. Potrebbe essere necessario modificare la quantità di insulina da assumere, la dieta o il tipo di esercizio fisico.

**Come usare il glucagone**
Può riprendere conoscenza più velocemente con un'iniezione dell'ormone glucagone effettuata da qualcuno che sa come usarlo. Se le viene somministrato glucagone avrà bisogno di glucosio o di uno spuntino dolce appena riprende conoscenza. Se non risponde al trattamento con glucagone, dovrà essere trasportato in ospedale. Comunque, dopo un'iniezione con glucagone contatti il medico curante o un pronto soccorso: è necessario che lei scopra la causa che ha determinato l'ipoglicemia per evitare che se ne verifichino altre.

**Cause di una crisi ipoglicemica**
Può andare incontro ad una crisi ipoglicemica se il livello di zucchero nel suo sangue diventa troppo basso. Questo può succedere:

- Se ha assunto troppa insulina
- Se ha mangiato troppo poco o ha saltato un pasto
- Se ha fatto più attività fisica del solito.

**Se la sua glicemia diventa troppo alta**
Il livello di zucchero presente nel suo sangue può diventare troppo alto (ciò è definito iperglicemia).
**I sintomi premonitori** compaiono gradualmente. Tali sintomi includono: poliuria; sete; perdita di appetito; sensazione di malessere (nausea o vomito); sensazione di sonnolenza o stanchezza; cute secca ed arrossata, bocca asciutta e alito fruttato (acetone).
**Se avverte uno di questi sintomi:** controlli la glicemia; se può, controlli l'eventuale presenza di chetoni nelle urine e contatti immediatamente un medico.
Questi possono essere i segni di una patologia molto grave chiamata chetoacidosi diabetica. Se non trattata potrebbe portare al coma diabetico ed al decesso.

**Cause di iperglicemia**

- Aver dimenticato di assumere l'insulina
- Aver assunto ripetutamente meno insulina del necessario
- Aver contratto un'infezione o uno stato febbrile
- Aver mangiato più del solito
- Aver fatto meno attività fisica del solito.

## 5. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i farmaci, Levemir può avere effetti indesiderati. L'assunzione di una quantità troppo alta di Levemir può provocare l'abbassamento del livello di zucchero nel sangue (ipoglicemia). Vedere i consigli forniti in *4 Cosa fare in caso di emergenza*.

**Effetti indesiderati comuni** (meno di 1 caso su 10)

**Alterazioni nel sito di iniezione.** Possono comparire reazioni (arrossamento, gonfiore, prurito) intorno al sito di iniezione. Questi sintomi di solito scompaiono entro poche settimane di trattamento. Se i sintomi non scompaiono rivolgersi al medico.
**Effetti indesiderati non comuni** (meno di 1 caso su 100)

**Segni di allergia.** Possono comparire orticaria ed eruzione cutanea.
**Contatti immediatamente un medico:**
- ► Se si manifestano i sintomi di una reazione allergica o
- ► Se improvvisamente avverte uno stato di malessere, e: comincia a sudare; comincia a sentirsi male (vomito); ha difficoltà respiratorie, il battito cardiaco è accelerato, ha le vertigini.

Potrebbe avere una allergia molto rara e grave al Levemir o a uno dei suoi eccipienti (tale reazione è chiamata reazione allergica sistemica). Vedere anche le avvertenze contenute in *2 Prima di usare Levemir.*

**Disturbi visivi.** All'inizio del trattamento insulinico potrebbero verificarsi disturbi visivi, tuttavia generalmente si tratta di una reazione temporanea.

**Alterazioni nel sito di iniezione.** Se ci si inietta da soli l'insulina troppo spesso nello stesso punto possono svilupparsi dei noduli sottocutanei. Per prevenire questo disturbo ruoti il sito di iniezione all'interno della stessa area.

**Articolazioni gonfie**. All'inizio del trattamento insulinico la ritenzione idrica può provocare gonfiore intorno alle caviglie e ad altre articolazioni. Si tratta di un fenomeno che presto scompare.

**Effetti indesiderati rari** (meno di 1 caso su 1.000)

**Alterazioni della sensibilità** Un rapido miglioramento del controllo della glicemia può indurre alterazioni della sensibilità delle gambe o delle braccia (intorpidimento, debolezza o dolore). In genere, questi sintomi scompaiono spontaneamente.

Se nota la comparsa di qualche effetto indesiderato non menzionato in questo foglio, ne informi il medico o il farmacista.

## 6. CONSERVAZIONE DI LEVEMIR

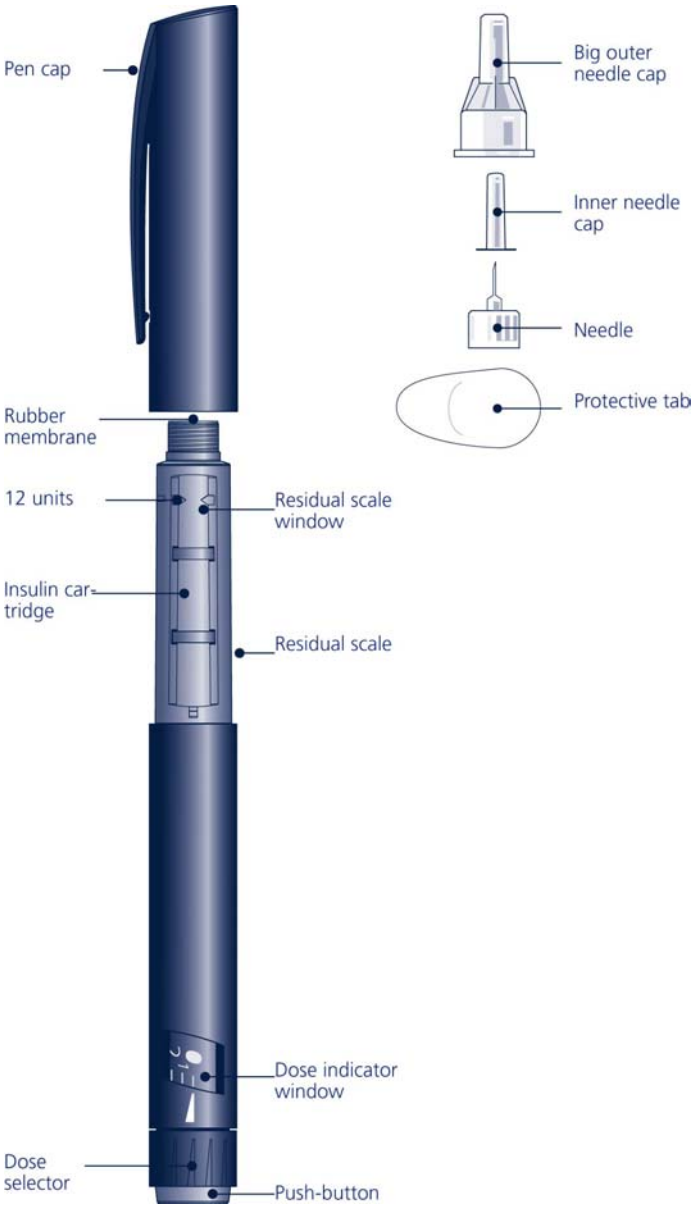
Tenere fuori della portata e della vista dei bambini.
**Levemir FlexPen non in uso** deve essere conservata in frigorifero ad una temperatura compresa tra 2°C - 8°C, lontano dal congelatore. Non congelare.
**Levemir FlexPen in uso o che viene portata con sé come scorta** non deve essere conservata in frigorifero. È possibile portarla con sé a temperatura ambiente (non superiore a 30°C) fino a sei settimane.
Non rimuova il cappuccio quando la FlexPen non è in utilizzo per proteggere il prodotto dalla luce.
Protegga Levemir da un eccessivo calore e dalla luce diretta dei raggi solari.
Non usi Levemir dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta e sulla confezione.

**Per informazioni su come usare la sua FlexPen giri la pagina.**

**Questo foglio è stato approvato l'ultima volta**

**Informazioni su come iniettare Levemir FlexPen**

**Legga attentamente le istruzioni che seguono prima di usare la sua Levemir FlexPen.**
**Introduzione**
Levemir FlexPen è una straordinaria penna per la somministrazione di insulina a dose variabile. È possibile selezionare una dose compresa tra 1 e 60 unità con incrementi di 1 unità. Levemir FlexPen è stata progettata appositamente per essere impiegata con gli aghi NovoFine **S** di lunghezza inferiore o uguale a 8 mm. Accertarsi che sulla scatola degli aghi sia indicata la lettera **S**. La lettera **S** indica che gli aghi sono a cappuccio corto.



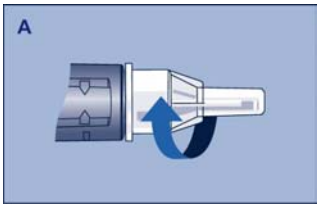
**Schema**

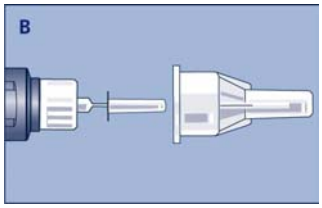
Cappuccio della penna
Membrana in gomma
12 unità
Cartuccia dell'insulina
Selettore della dose
Finestra per il controllo dell'insulina residua
Scala graduata dell'insulina residua
Finestra dell'indicatore della dose
Pulsante di iniezione
Grande cappuccio esterno proteggi ago
Cappuccio interno proteggi ago
Ago
Sigillo protettivo

**Operazioni preliminari**

Controllare l'etichetta per accertarsi che la Levemir FlexPen contenga il corretto tipo di insulina.
Sfilare il cappuccio della penna.
Prima di ogni iniezione:

- **Disinfettare la membrana di gomma** con alcool
- **Rimuovere il sigillo** dall'ago NovoFine **S**
- **Avvitare perpendicolarmente e fermamente l'ago** sulla Levemir FlexPen (figura **A**)
- **Sfilare il grande cappuccio esterno dell'ago ed il cappuccio interno dell'ago** (figura **B**). Conservare il grande cappuccio esterno dell'ago.



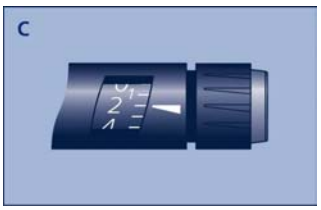



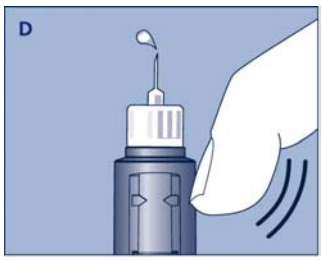

**Preparazione della penna per eliminare l'aria prima di ogni iniezione**

Durante l'uso normale nell'ago e nella cartuccia dell'insulina possono accumularsi piccole quantità di aria.
Per evitare di iniettare l'aria e per somministrare la giusta dose di insulina:

- **Selezionare 2 unità** (figura **C**)
- **Tenere la Levemir FlexPen con l'ago rivolto verso l'alto e picchiettare delicatamente con le dita per alcune volte la cartuccia dell'insulina.** In questo modo l'aria si raccoglierà alla sommità della cartuccia (figura **D**)
- **Con l'ago rivolto verso l'alto, premere a fondo il pulsante di iniezione.** Il selettore della dose si riposiziona sullo zero
- **Dall'estremità dell'ago dovrebbe fuoriuscire una goccia di insulina**. Se ciò non avvenisse, sostituire l'ago e ripetere la procedura non più di sei volte.

**L'ulteriore mancata fuoriuscita di insulina indica che il dispositivo è difettoso e non può essere usato.**

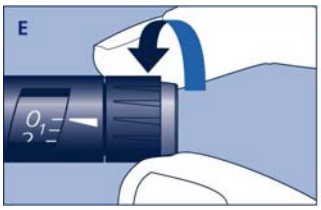



**Selezione della dose**

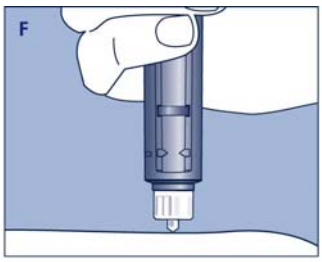
- **Verificare che il selettore della dose si trovi sullo zero**
- **Selezionare il numero di unità che devono essere iniettate** (figura **E**).

La dose può essere aumentata o diminuita ruotando il selettore in entrambe le direzioni. Se si desidera diminuire la dose selezionata, non premere il pulsante di iniezione per evitare la fuoriuscita di insulina. Non usare la scala dell'insulina residua per misurare la dose di insulina.
Non è possibile selezionare una dose superiore al numero di unità residue nella cartuccia.




**Iniezione dell'insulina**

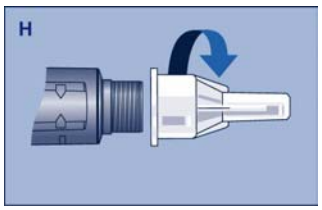
- **Inserire l'ago nella cute** (figura **F**). Usare la tecnica di iniezione consigliata dal medico curante
- **Somministrare la dose di insulina spingendo a fondo il pulsante di iniezione** (figura **G**). Prestare attenzione ad agire soltanto sul pulsante.
- **Tenere il pulsante premuto a fondo dopo l'iniezione fino a che l'ago non sia stato completamente estratto dalla cute.** Attendere almeno 6 secondi prima di estrarre l'ago. Ciò assicurerà la completa somministrazione della dose.



**Rimozione dell'ago**

- **Infilare il grande cappuccio esterno di protezione e svitare l'ago** (figura **H**). **Eliminare l'ago con la dovuta cautela.**

Usare un ago nuovo ad ogni iniezione.
Rimuovere l'ago dopo ogni iniezione. In caso contrario il liquido potrebbe fuoriuscire con i cambiamenti di temperatura.
Personale sanitario, parenti e chiunque si prenda cura di lei dovranno adottare le normali misure precauzionali per la rimozione e lo smaltimento degli aghi per evitare ogni rischio di puntura accidentale.
Disfarsi con la dovuta cautela della Levemir FlexPen usata assicurandosi di aver rimosso l'ago.




**Manutenzione**

Levemir FlexPen è stata progettata per funzionare in modo accurato e sicuro. Essa va maneggiata con cura. Se dovesse cadere, subire danni o rompersi, c'è rischio di fuoriuscita di insulina.
Come misura precauzionale, portare sempre con sé un dispositivo di somministrazione di insulina di ricambio nel caso quello in uso fosse smarrito o si rompesse.
Non riempire nuovamente Levemir FlexPen.
È possibile pulire esternamente Levemir FlexPen con cotone idrofilo inumidito con alcool. Non immergerla nell'alcool, lavarla o lubrificarla. In caso contrario, se ne potrebbe danneggiare il meccanismo.

**LEVEMIR**

**Legga attentamente questo foglio prima di iniziare a usare l'insulina.** Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
Se ha dei dubbi, si rivolga al suo medico, all'infermiera di diabetologia o al farmacista. Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri: infatti per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.

Contenuto di questo lato del foglio


1. Che cos'è Levemir e a che cosa serve
2. Prima di usare Levemir
3. Come usare Levemir
4. Cosa fare in caso di emergenza
5. Possibili effetti indesiderati
6. Conservazione di Levemir

**Retro:** Come usare la sua InnoLet


**Levemir 100 U/ml**
Soluzione iniettabile in penna preriempita. **InnoLet**. Insulina detemir, rDNA.
**La sostanza attiva** è insulina detemir prodotta con biotecnologia ricombinante.
1 ml contiene 100 U di insulina detemir. 1 penna preriempita contiene 3 ml equivalenti a 300 U.
**Gli altri eccipienti sono:** mannitolo, fenolo, metacresolo, acetato di zinco diidrato, fosfato bisodico diidrato, cloruro di sodio, acido cloridrico, idrossido di sodio e acqua per preparazioni iniettabili.
Si presenta come soluzione acquosa limpida incolore in confezioni da 1, 5 o 10 penne preriempite da 3 ml (è possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate).
**Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore è:**
Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Danimarca

## 1. CHE COS'È LEVEMIR E A COSA SERVE

**Levemir è un analogo dell'insulina umana usato nel trattamento del diabete**. È contenuto in una penna preriempita da 3 ml (chiamata InnoLet).

Levemir è un analogo dell'insulina umana ad azione prolungata in grado di ridurre il livello dello zucchero presente nel suo sangue. Il suo effetto ha una durata massima di 24 ore, in relazione al dosaggio.

## 2. PRIMA DI USARE LEVEMIR

**Non usi Levemir**
- ► **Se avverte i sintomi premonitori di una crisi ipoglicemica** (insieme di sintomi che indicano un livello basso di zucchero nel sangue). Per maggiori informazioni sulla crisi ipoglicemica vedere in 4 *Cosa fare in caso di emergenza*.
- ► **In caso di ipersensibilità (allergia)** all'insulina detemir, al metacresolo o a uno qualsiasi degli altri eccipienti (vedere il riquadro, in basso a sinistra). Legga attentamente le informazioni relative ai sintomi di una reazione allergica contenute in 5 *Possibili effetti indesiderati*.

**Faccia attenzione soprattutto**
- ► **In caso di disturbi** renali o epatici, anomalie a carico della ghiandola surrenale, dell'ipofisi o della tiroide

- ► Durante l'assunzione di alcool: attenzione alla comparsa di eventuali segni premonitori della crisi ipoglicemica
- ► **Se c'è stato un incremento della attività fisica** o un cambiamento nella dieta abituale
- ► **In caso di malattia:** è necessario continuare la terapia con insulina
- ► **Se intende effettuare viaggi all'estero:** viaggiare in paesi con un diverso fuso orario può far variare il fabbisogno insulinico
- ► **In gravidanza o allattamento oppure nel caso in cui stia programmando una gravidanza,** è necessario contattare il medico
- ► **Se è alla guida di un veicolo o aziona strumenti o macchinari:** è necessario fare attenzione alla comparsa di segni premonitori della crisi ipoglicemica. La capacità di concentrazione e di reazione sarà ridotta durante una ipoglicemia. Eviti tassativamente di mettersi alla guida o di azionare macchinari in presenza di segni premonitori di una crisi ipoglicemica. Se ha frequenti episodi di ipoglicemia, o se le è difficile riconoscere i segni premonitori di tale evento, le consigliamo di discutere con il suo medico l'opportunità di guidare o di azionare macchinari in generale.

Non sono state effettuate sperimentazioni cliniche sull'uso di Levemir in bambini e adolescenti.

**Uso di altri medicinali**
Molti farmaci influenzano il modo in cui il glucosio agisce nel nostro corpo e possono far variare il fabbisogno insulinico. Di seguito sono elencati i più comuni farmaci in grado di influenzare il suo trattamento insulinico. Informi il medico o il farmacista se sta assumendo altri medicinali, anche quelli senza prescrizione.

**Il fabbisogno insulinico può cambiare** se contemporaneamente si assumono: ipoglicemizzanti orali; inibitori delle monoammino-ossidasi (IMAO); farmaci beta-bloccanti; ACE inibitori; acido acetilsalicilico; tiazidi; glucocorticoidi; terapia con ormone tiroideo; farmaci beta-simpaticomimetici; ormone della crescita; danazolo; octreotide e lanreotide.

## 3. COME USARE LEVEMIR

Consulti il medico curante o l'infermiera di diabetologia per stabilire il corretto fabbisogno insulinico. Segua scrupolosamente i loro consigli**.** Questo foglio è una guida generale.
Se il suo medico l'ha trasferita da un tipo o da una marca di insulina ad un'altra potrebbe essere necessario un aggiustamento posologico da parte del medico stesso.

**Come iniettare l'insulina**
- **Per istruzioni dettagliate legga il retro della pagina.**

**Prima di usare Levemir InnoLet**
- ► **Controlli l'etichetta** per accertarsi che si tratti del tipo giusto di insulina

**Non usi Levemir**
- ► Nei microinfusori di insulina
- ► Se la cartuccia o il dispositivo contenente la cartuccia dovessero cadere o rompersi (c'è il rischio di danneggiamento e di fuoriuscita dell'insulina)
- ► Se non è stato conservato correttamente o se è stato congelato (vedere *6 Conservazione di Levemir*).
- ► Se l'insulina non appare perfettamente limpida e incolore.

**Come usare questa insulina**
**Levemir è indicato per l'iniezione sottocutanea**. Eviti tassativamente di iniettare l'insulina direttamente in una vena o nel muscolo. Vari sempre il sito di iniezione entro la stessa area per evitare che si formino noduli (vedere *5 Possibili effetti indesiderati*). Le migliori zone per praticarsi l'iniezione sono: la parte anteriore della coscia; l'addome o la parte superiore del braccio. Si consiglia di controllare la glicemia regolarmente.

## 4. COSA FARE IN CASO DI EMERGENZA

**In caso di crisi ipoglicemica**
Una crisi ipoglicemica si verifica quando il livello di zucchero nel sangue è troppo basso.
**I segni premonitori di una crisi ipoglicemica** possono verificarsi improvvisamente e possono includere: sudorazione fredda; pelle fredda e pallida; cefalea; battito cardiaco accelerato; sensazione di malessere; fame; disturbi visivi temporanei; sonnolenza; stanchezza e debolezza inusuali; nervosismo o tremore; ansia; stato confusionale; difficoltà di concentrazione.
**Se avverte uno di questi sintomi:** mangi zollette di zucchero o uno spuntino con un alto contenuto in zucchero (caramelle, biscotti, succo di frutta), poi si riposi
**Non assuma insulina** se avverte i segni di una crisi ipoglicemica.
Porti sempre con sé zollette di zucchero, caramelle, biscotti o succhi di frutta, da utilizzarsi in caso di necessità.
**Spieghi alle persone che, nel caso in cui dovesse svenire** (perdere conoscenza), loro dovrebbero girarla su un fianco e richiedere l'immediato intervento di un medico. È opportuno che non le vengano somministrati cibo o bevande, poiché questi potrebbero soffocarla.

- ► **Se l'ipoglicemia grave** non viene trattata può causare un danno cerebrale (transitorio o permanente) fino al decesso.
- ► **Se ha una ipoglicemia** che le fa perdere conoscenza o ha ripetuti episodi di ipoglicemia consulti il suo medico. Potrebbe essere necessario modificare la quantità di insulina da assumere, la dieta o il tipo di esercizio fisico.

**Come usare il glucagone**
Può riprendere conoscenza più velocemente con un'iniezione dell'ormone glucagone effettuata da qualcuno che sa come usarlo. Se le viene somministrato glucagone avrà bisogno di glucosio o di uno spuntino dolce appena riprende conoscenza. Se non risponde al trattamento con glucagone, dovrà essere trasportato in ospedale. Comunque, dopo un'iniezione con glucagone contatti il medico curante o un pronto soccorso: è necessario che lei scopra la causa che ha determinato l'ipoglicemia per evitare che se ne verifichino altre.

**Cause di una crisi ipoglicemica**
Può andare incontro ad una crisi ipoglicemica se il livello di zucchero nel suo sangue diventa troppo basso. Questo può succedere:

- Se ha assunto troppa insulina
- Se ha mangiato troppo poco o ha saltato un pasto
- Se ha fatto più attività fisica del solito.

**Se la sua glicemia diventa troppo alta**
Il livello di zucchero presente nel suo sangue può diventare troppo alto (ciò è definito iperglicemia).
**I sintomi premonitori** compaiono gradualmente. Tali sintomi includono: poliuria; sete; perdita di appetito; sensazione di malessere (nausea o vomito); sensazione di sonnolenza o stanchezza; cute secca ed arrossata, bocca asciutta e alito fruttato (acetone).
**Se avverte uno di questi sintomi:** controlli la glicemia; se può, controlli l'eventuale presenza di chetoni nelle urine e contatti immediatamente un medico.
Questi possono essere i segni di una patologia molto grave chiamata chetoacidosi diabetica. Se non trattata potrebbe portare al coma diabetico ed al decesso.

**Cause di iperglicemia**

- Aver dimenticato di assumere l'insulina
- Aver assunto ripetutamente meno insulina del necessario
- Aver contratto un'infezione o uno stato febbrile
- Aver mangiato più del solito
- Aver fatto meno attività fisica del solito.

## 5. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i farmaci, Levemir può avere effetti indesiderati. L'assunzione di una quantità troppo alta di Levemir può provocare l'abbassamento del livello di zucchero nel sangue (ipoglicemia). Vedere i consigli forniti in *4 Cosa fare in caso di emergenza*.

**Effetti indesiderati comuni** (meno di 1 caso su 10)

**Alterazioni nel sito di iniezione.** Possono comparire reazioni (arrossamento, gonfiore, prurito) intorno al sito di iniezione. Questi sintomi di solito scompaiono entro poche settimane di trattamento. Se i sintomi non scompaiono rivolgersi al medico.
**Effetti indesiderati non comuni** (meno di 1 caso su 100)

**Segni di allergia.** Possono comparire orticaria ed eruzione cutanea.
**Contatti immediatamente un medico:**
- ► Se si manifestano i sintomi di una reazione allergica o
- ► Se improvvisamente avverte uno stato di malessere, e: comincia a sudare; comincia a sentirsi male (vomito); ha difficoltà respiratorie, il battito cardiaco è accelerato, ha le vertigini.

Potrebbe avere una allergia molto rara e grave al Levemir o a uno dei suoi eccipienti (tale reazione è chiamata reazione allergica sistemica). Vedere anche le avvertenze contenute in *2 Prima di usare Levemir.*

**Disturbi visivi.** All'inizio del trattamento insulinico potrebbero verificarsi disturbi visivi, tuttavia generalmente si tratta di una reazione temporanea.

**Alterazioni nel sito di iniezione.** Se ci si inietta da soli l'insulina troppo spesso nello stesso punto possono svilupparsi dei noduli sottocutanei. Per prevenire questo disturbo ruoti il sito di iniezione all'interno della stessa area.

**Articolazioni gonfie**. All'inizio del trattamento insulinico la ritenzione idrica può provocare gonfiore intorno alle caviglie e ad altre articolazioni. Si tratta di un fenomeno che presto scompare.

**Effetti indesiderati rari** (meno di 1 caso su 1.000)

**Alterazioni della sensibilità** Un rapido miglioramento del controllo della glicemia può indurre alterazioni della sensibilità delle gambe o delle braccia (intorpidimento, debolezza o dolore). In genere, questi sintomi scompaiono spontaneamente.

Se nota la comparsa di qualche effetto indesiderato non menzionato in questo foglio, ne informi il medico o il farmacista.

## 6. CONSERVAZIONE DI LEVEMIR

Tenere fuori della portata e della vista dei bambini.
**Levemir InnoLet non in uso** deve essere conservata in frigorifero ad una temperatura compresa tra 2°C - 8°C, lontano dal congelatore. Non congelare.
**Levemir InnoLet in uso o che viene portata con sé come scorta** non deve essere conservata in frigorifero. È possibile portarla con sé a temperatura ambiente (non superiore a 30°C) fino a sei settimane.

Non rimuova il cappuccio quando InnoLet non è in utilizzo per proteggere il prodotto dalla luce.
Protegga Levemir da un eccessivo calore e dalla luce diretta dei raggi solari.
Non usi Levemir dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta e sulla confezione.

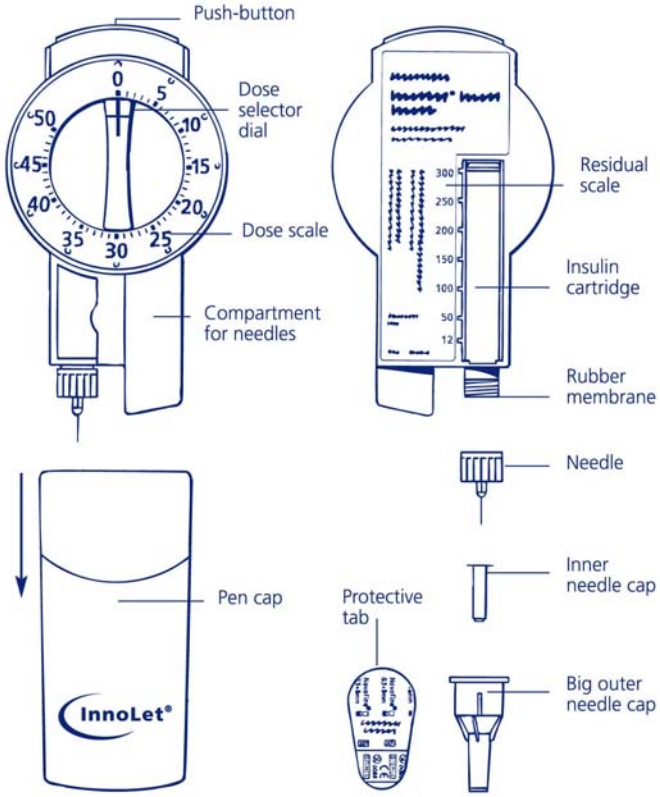
**Per informazioni su come usare la sua InnoLet giri la pagina.**

**Questo foglio è stato approvato l'ultima volta**

**Informazioni su come iniettare Levemir InnoLet**

**Legga attentamente le istruzioni che seguono prima di usare la sua Levemir InnoLet.**

**Introduzione**
Levemir InnoLet è una penna preriempita semplice e compatta capace di erogare da 1 a 50 unità di insulina con incrementi di 1 unità. Levemir InnoLet è stata progettata appositamente per essere impiegata con gli aghi NovoFine **S** di lunghezza inferiore o uguale a 8 mm. Accertarsi che sulla scatola degli aghi sia indicata la lettera **S**. La lettera **S** indica che gli aghi sono a cappuccio corto.




**Schema**

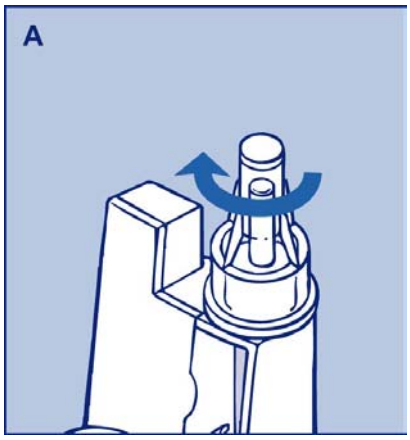
Pulsante di iniezione
Selettore della dose
Scala della dose
Scompartimento per gli aghi
Cappuccio della penna
Scala dell'insulina residua
Cartuccia dell'insulina
Membrana in gomma
Ago
Sigillo protettivo
Cappuccio interno proteggi ago
Grande cappuccio esterno proteggi ago

**Operazioni preliminari**

Controllare l'etichetta per accertarsi che la Levemir InnoLet contenga il corretto tipo di insulina.
Sfilare il cappuccio della penna (come mostrato dalla freccia).

**Fissaggio dell'ago**

- **Disinfettare la membrana di gomma** con alcool
- **Rimuovere il sigillo** dall'ago NovoFine **S**
- **Avvitare perpendicolarmente e fermamente l'ago** sulla Levemir InnoLet (figura **A**).
- **Sfilare il grande cappuccio esterno ed il cappuccio interno dell'ago.** Potrebbe essere utile conservare il grande cappuccio esterno dell'ago nell'apposito scompartimento.

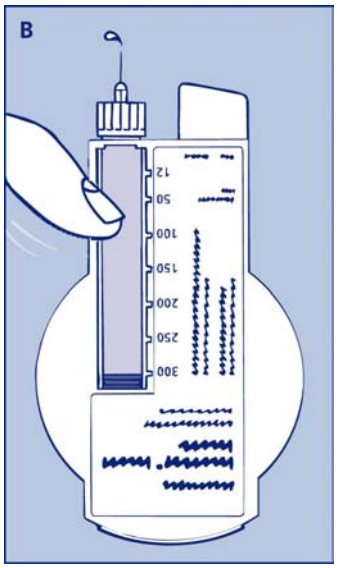



Preparazione della penna per eliminare l'aria prima di ogni iniezione

Durante l'uso normale nell'ago e nella cartuccia dell'insulina possono accumularsi piccole quantità di aria.
Per evitare di iniettare l'aria e per somministrare la giusta dose di insulina:

- **Selezionare 2 unità girando il selettore della dose in senso orario**
- **Tenere la Levemir InnoLet con l'ago rivolto verso l'alto e picchiettare delicatamente con le dita per alcune volte la cartuccia dell'insulina** (figura **B**). In questo modo le bolle d'aria si raccoglieranno nella parte alta della cartuccia
- **Sempre tenendo l'ago rivolto verso l'alto, premere a fondo il pulsante di iniezione.** Il selettore della dose si riposizionerà sullo zero
- **Dall'estremità dell'ago dovrebbe fuoriuscire una goccia di insulina**. Se ciò non avvenisse, sostituire l'ago e ripetere la procedura non più di sei volte.

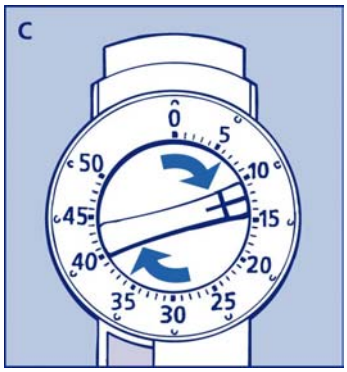
**L'ulteriore mancata fuoriuscita di insulina indica che il dispositivo è difettoso e non può essere usato.**




**Selezione della dose**

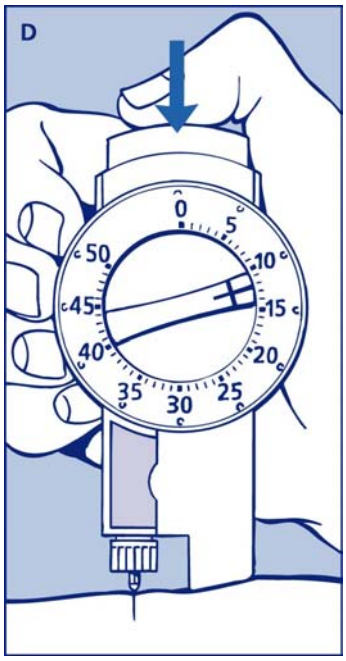
- **Verificare sempre che il pulsante di iniezione sia premuto a fondo e che il selettore della dose sia posizionato sullo zero**
- **Selezionare il numero di unità che devono essere iniettate** ruotando il selettore in senso orario (figura **C**). Non usare la scala dell'insulina residua per misurare la dose di insulina
- **Si sentirà uno scatto per ogni singola unità selezionata.** La dose può essere corretta ruotando il selettore in entrambe le direzioni.

Non è possibile selezionare una dose superiore al numero di unità residue nella cartuccia.




**Iniezione dell'insulina**

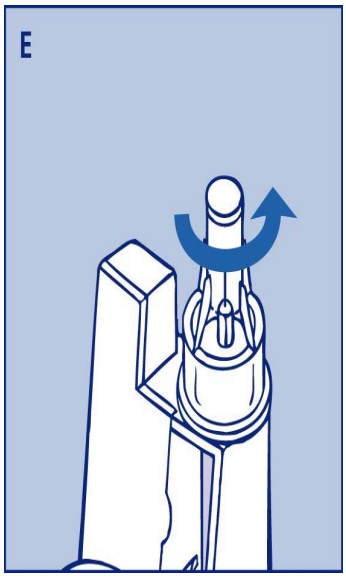
- **Inserire l'ago nella cute.** Usare la tecnica di iniezione consigliata dal medico curante
- **Somministrare la dose di insulina spingendo a fondo il pulsante di iniezione** (figura **D**). Si sentiranno degli scatti man mano che il selettore torna verso lo zero
- **Dopo l'iniezione, attendere almeno 6 secondi prima di estrarre l'ago** per assicurare la completa somministrazione della dose
- **Accertarsi di non bloccare il selettore della dose durante l'iniezione** in quanto questo deve essere libero di ritornare sullo zero quando viene spinto il pulsante di iniezione
- **Gettare l'ago dopo ogni iniezione.**




**Rimozione dell'ago**

- **Infilare il grande cappuccio esterno di protezione e svitare l'ago** (figura **E**). **Eliminare l'ago con la dovuta cautela.**

Usare un ago nuovo ad ogni iniezione.
Accertarsi di aver rimosso l'ago dopo ogni iniezione. In caso contrario il liquido potrebbe fuoriuscire con i cambiamenti di temperatura.
Personale sanitario, parenti e chiunque si prenda cura di lei dovranno adottare le normali misure precauzionali per la rimozione e lo smaltimento degli aghi per evitare ogni rischio di puntura accidentale.
Disfarsi con la dovuta cautela della Levemir InnoLet usata assicurandosi di aver rimosso l'ago.




**Manutenzione**

Levemir InnoLet è stata progettata per funzionare in modo accurato e sicuro. Essa va maneggiata con cura. Se dovesse cadere, subire danni o rompersi, c'è rischio di fuoriuscita di insulina.
Come misura precauzionale, portare sempre con sé un dispositivo di somministrazione di insulina di ricambio nel caso quello in uso fosse smarrito o si rompesse.
Non riempire nuovamente Levemir InnoLet.
È possibile pulire esternamente Levemir InnoLet con cotone idrofilo inumidito con alcool. Non immergerla nell'alcool, lavarla o lubrificarla. In caso contrario, se ne potrebbe danneggiare il meccanismo.